

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Mai 2004 (13.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/039796 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 401/14,
413/14, 413/12, 471/04, 405/14, 403/14, 519/00, A61K
31/506, A61P 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011452

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 50 113.0 28. Oktober 2002 (28.10.2002) DE
103 32 232.9 16. Juli 2003 (16.07.2003) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FEURER, Achim
[DE/DE]; Erlbrunnenweg 5, 69259 Wilhelmsfeld (DE).
BENNABI, Samir [FR/DE]; Alsenstrasse 23a, 42103
Wuppertal (DE). HECKROTH, Helke [DE/DE]; Au-
gust-Jung-Weg 34, 42113 Wuppertal (DE). SCHIROK,
Hartmut [DE/DE]; Glockengiesserweg 13, 44329
Dortmund (DE). MITTENDORF, Joachim [DE/DE];
Wildsteig 30a, 42113 Wuppertal (DE). KAST, Raimund
[DE/DE]; Nachtigallenweg 79, 42349 Wuppertal (DE).
STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str.
109, 42651 Solingen (DE). GNOTH, Mark, Jean
[DE/DE]; Am Buschhäuschen 73, 42115 Wuppertal (DE).
MÜNTER, Klaus [DE/DE]; Memeler Str. 54, 42489
Wülfrath (DE). LANG, Dieter [DE/DE]; Wimmersberger
Strasse 60, 42553 Velbert (DE). FIGUEROA PEREZ,
Santiago [CU/DE]; Carl-Rumpff-Strasse 8, 51373 Lev-
erkusen (DE). EHMKE, Helmo [DE/DE]; Agnesstrasse
38, 22301 Hamburg (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
51368 Leverkusen (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die fol-
genden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches
Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäi-
sches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: HETEROARYLOXY-SUBSTITUTED PHENYLAMINOPYRIMIDINES AS RHO-KINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: HETEROARYLOXY-SUBSTITUIERTE PHENYLAMINOPYRIMIDINE ALS RHO-KINASEINHIBITO-
REN(57) Abstract: The invention relates to heteroaryloxy-substituted phenylaminopyrimidines, to methods for the production thereof,
and to the use of the same for producing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, especially cardiovascular
diseases. The inventive compounds inhibit Rho-kinase.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft heteroaryloxy-substituierte Phenylaminopyrimidine und Verfahren zu ihrer Herstel-
lung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere
von Herz-Kreislaufkrankungen. Die Verbindungen inhibieren die Rho-Kinase.

WO 2004/039796 A1

HETEROARYLOXY-SUBSTITUIERTE PHENYLAMINOPYRIMIDINE ALS RHO-KINASEINHIBITOREN

Die Erfindung betrifft heteroaryloxy-substituierte Phenylaminopyrimidine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

Ein Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration ist ein Hauptauslöser für die Kontraktion der Gefäßmuskulatur (Somlyo, A.P. und Himpens, B. *FASEB J.* 1989, 3, 2266-2276). Dies geschieht in erster Linie durch Agonisten wie z.B. Phenylephrin oder Thromboxan A₂, die nach Stimulierung der Phosphatidylinositolkaskade die Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum bewirken. Die Erhöhung des intrazellulären Calciums aktiviert die MLC-Kinase (Myosin-Leichte Ketten-Kinase), die die MLC-Untereinheiten des Myosinmoleküls phosphoryliert (Kamm, K.H. und Stull, J.T., *Annu. Rev. Pharmacol.Toxicol.* 1985, 25, 593-603). MLC-Phosphorylierung induziert die Glattnuskelkontraktion, MLC-Dephosphorylierung nach einer Reduktion der intrazellulären Calciumkonzentration resultiert in der Relaxation des Gefäßes.

Neben der Calcium-abhängigen MLC-Phosphorylierung existiert noch ein weiterer zentraler aber Calcium-unabhängiger Regulationsmechanismus des Gefäßtonus. Hierbei handelt es sich um den Rho/Rho-Kinase-Signalweg (Noda, M. et al., *FEBS Lett.* 1995, 367, 246-250; Uehata, M. et al., *Nature* 1997, 389, 990-994; Fukata, Y. et al., *Trends in Pharmacological Sciences* 2001, 22, 32-39). Binden Agonisten wie z.B. Phenylephrin oder Thromboxan A₂ an ihre Rezeptoren, so führt dies zur Aktivierung der kleinen G-Proteine Rho, die dann mit der Rho-Kinase interagieren und diese aktivieren. Die aktivierte Rho-Kinase inhibiert die Myosin-Phosphatase, nachdem sie eine Untereinheit des Enzyms phosphoryliert hat. Gleichzeitig phosphoryliert Rho-Kinase MLC an der Stelle, die auch von der MLC-Kinase phosphoryliert wird. Eine Hemmung der Myosin-Phosphatase sowie der Phosphory-

- 2 -

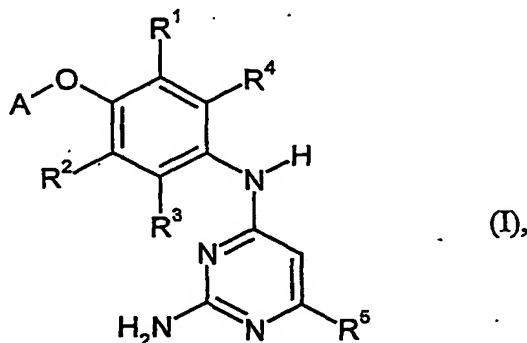
lierung von MLC induziert die Kontraktion der Gefäßmuskulatur. Im Gegensatz dazu führt eine Hemmung der Rho-Kinase zu einer Gefäßrelaxation. Inhibitoren der Rho-Kinase bewirken daher eine Senkung des Blutdruckes und eine Steigerung des koronaren Blutflusses.

Darüber hinaus führen Inhibitoren der Rho-Kinase zu einer Hemmung des Wachstums von Tumorzellen und Metastasen (Itoh et al. *Nat. Med.* 1999, 5, 221; Somlyo et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 269, 652) und inhibieren die Angiogenese (Uchida et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 269, 633; Gingras et al. *Biochem. J.* 2000, 348 Bd. 2, 273).

Strukturell ähnliche Verbindungen sind in anderen Indikationen bzw. für andere Wirkmechanismen bekannt. So beschreiben beispielsweise US 3 478 030 und US 3 432 493 substituierte Aminopyrimidine, die den koronaren Blutfluss steigern können, dabei aber als Carboanhydrase-Inhibitoren wirken (*J. Chem. Inf. Comp. Sciences* 2002, 42, 94-102). Andere Pyrimidin-Derivate sind als Anti-Krebs- und Anti-HIV-Mittel (Debi, M.; *Indian J. Exp. Biol.* 1997, 35, 1208-1213) oder als cdk2-Inhibitoren (WO-A 01/64654) beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

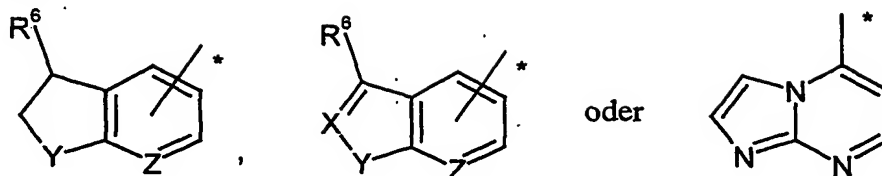
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



- 3 -

worin

A einen Rest



oder

5

bedeutet,

worin

10

X für N oder C-H steht,

Y für N- R^7 , O oder S steht,

worin

15

R^7 für Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Fluor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino oder Morpholinyl substituiert sein können,

20

Z für N oder C-H steht,

25

R^6 für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylamino oder W- R^7 steht,

worin

- 4 -

W für NH, O oder eine Bindung steht,

R⁷ die oben angegebene Bedeutung hat

5

und

* für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

10 R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder Cyano bedeuten,

R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

R⁵ einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

15

Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,

(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy,

20

wobei Cycloalkyl, Alkyl und Alkoxy ihrerseits durch Hydroxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, NR⁸R⁹ oder C(=O)NR⁸R⁹ substituiert sein können,

worin

25

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiertes (C₃-C₆)-Cycloalkyl, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl stehen

30

oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

5

10

(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryloxy, über ein Kohlenstoffatom gebundenes 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl,

15

wobei Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Heteroaryloxy und Heterocyclyl ihrerseits durch Halogen, Cyano, Nitro, Carboxyl, Amino, Trifluormethyl, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,

20

$NR^{10}R^{11}$,

worin

25

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl stehen,

30

wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder $NR^{15}R^{16}$ substituiert sein können,

worin

5 R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen

oder

10 R¹⁵ und R¹⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sein
15 kann,

und

20 Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino oder (C₁-C₆)-Alkanoylamino substituiert sein können,

oder

25 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch Fluor, Hydroxy, Carboxyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, das ein oder zwei weitere Heteroatome N und/oder O
30 im Ring enthalten kann und das seinerseits durch (C₁-C₄)-

Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder NR¹⁷R¹⁸ substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder NR¹²R¹³ substituiert sein kann,

5

wobei

R¹² und R¹³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkanoyl stehen

10

oder

R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

15

20

und

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen

25

oder

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus

30

bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring
enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-
Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sein
kann,

oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen 7- bis 12-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen
Heterocyclus bilden, der anelliert oder spirocyclisch ist und ein
oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N und/oder O im
Ring aufweisen kann und der durch Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-
C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl oder Benzyl sub-
stituiert sein kann,

und C(=O)R¹⁴,

worin

R¹⁴ für (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino oder einen über ein
Stickstoffatom gebundenen 5- bis 10-gliedrigen mono- oder
bicyclischen Heterocyclus, der anelliert oder spirocyclisch ist
und ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N
und/oder O im Ring aufweisen kann, steht,

wobei Alkylamino seinerseits durch einen 5- oder 6-gliedrigen
Heterocyclyl substituiert sein kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Trifluoressigsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie

beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

5

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

10

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

15

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkanoyl, Alkylamino, Alkoxy-carbonyl, Alkoxycarbonylamino und Alkanoylamino stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

20

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkanoyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl und Propanoyl.

25

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N,N-Diisopropylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino, N-tert-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino. C₁-C₄-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 4 Kohlen-

30

stoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

5 Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

10 Alkoxy-carbonyl-amino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Propoxycarbonylamino, Isopropoxycarbonylamino, tert.-Butoxycarbonylamino, n-Pentoxycarbonylamino und n-Hexoxycarbonylamino.

Alkanoyl-amino steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl-amino und Ethyl-carbonylamino.

15 Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

20 Aryl per se und in Aryloxy steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Aryloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Phenyloxy und Naphthyloxy.

25 Heteroaryl per se und in Heteroaryloxy steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl,
30 Chinoliny, Isochinoliny.

Heteroaryloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Pyridyloxy, Pyrimidyloxy, Indolyloxy, Indazolyloxy.

Heterocyclyl und Heterocyclus steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit 4 bis 10, in der Regel 5 bis 8, vorzugsweise 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- oder 6-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Tetrahydrothienyl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Pyranyl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thiopyranyl, Morpholin-1-yl, Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Perhydroazepinyl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

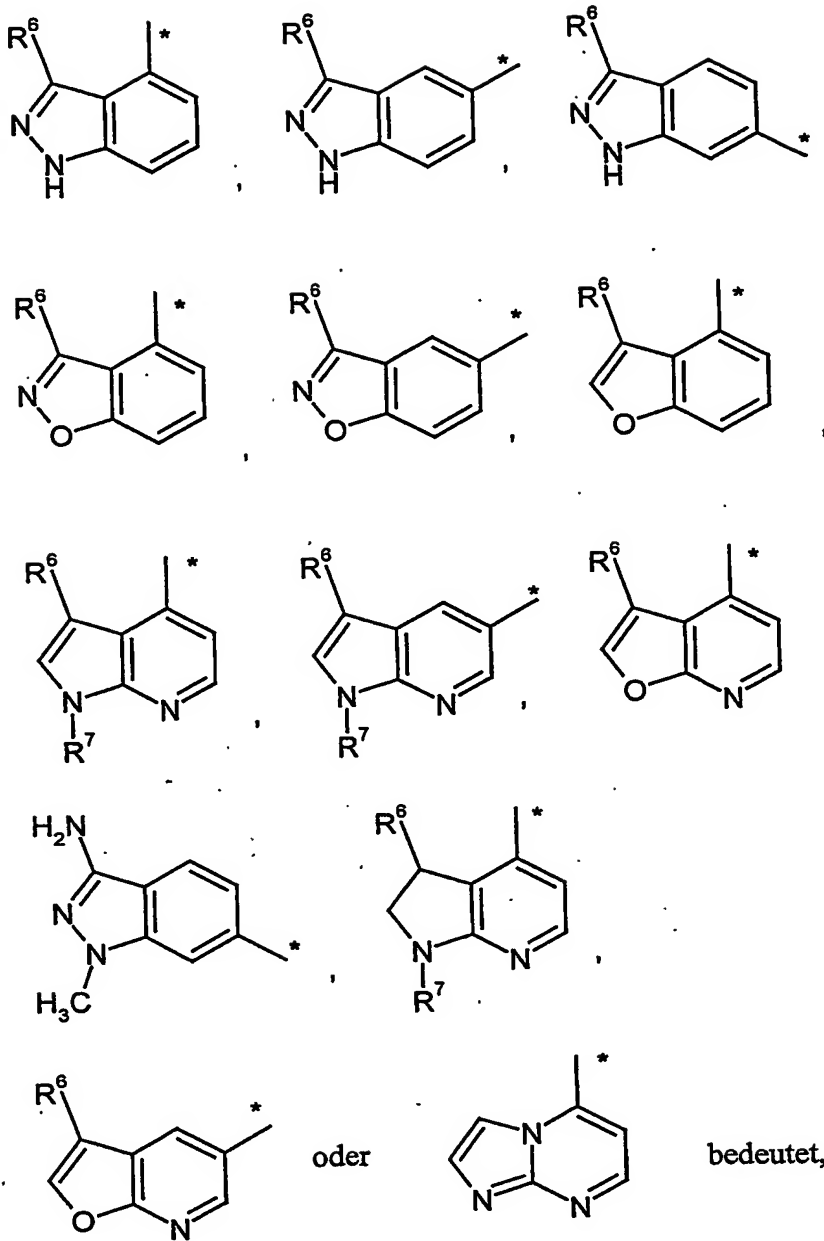
Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

A einen Rest

- 13 -



10

worin

R^6 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder $NH-R^7$ steht,

R^7 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht

- 14 -

und

* für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

5 R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

R^5 einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

10

Wasserstoff, Chlor, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy,

wobei Alkyl und Alkoxy ihrerseits durch Hydroxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-
Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, NR^8R^9 oder $C(=O)NR^8R^9$
15 substituiert sein können,

worin

20

R^8 und R^9 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₈)-
Alkyl, gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substi-
tuiertes (C₃-C₆)-Cycloalkyl, gegebenenfalls durch
Halogen substituiertes Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges
Heteroaryl stehen

25

oder

30

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie
gebunden sind, einen Morpholin-, Piperazin-, Piperidin-
oder Pyrrolidinring bilden, wobei die Ringe ihrerseits
durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

- 15 -

(C₆-C₁₀)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, über ein Kohlenstoffatom gebundenes 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl,

wobei Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl ihrerseits durch Halogen, Cyano, Nitro, Carboxyl, Amino, Trifluormethyl, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoylamino, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder 6-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,

NR¹⁰R¹¹,

worin

R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen,

wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder NR¹⁵R¹⁶ substituiert sein können,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen

oder

R¹⁵ und R¹⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperazin-, Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden, wobei die Ringe ihrerseits durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

und

Phenyl und Heteroaryl ihrerseits durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino oder (C₁-C₄)-Alkanoylamino substituiert sein können,

oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch Fluor, Hydroxy, Carboxyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, das ein oder zwei weitere Heteroatome N und/oder O im Ring enthalten kann, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder NR¹⁷R¹⁸ substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder NR¹²R¹³ substituiert sein kann,

wobei

R¹² und R¹³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen

oder

R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl stehen

oder

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring bilden,

oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 7- bis 12-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Heterocyclus bilden, der anelliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann und der durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,

und C(=O)R¹⁴,

worin

R^{14} für (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylamino oder einen über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Heterocyclus, der anelliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann, steht,

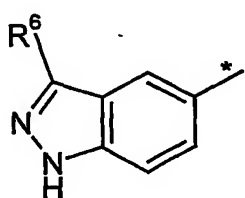
wobei Alkylamino seinerseits durch einem 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclyl substituiert sein kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

A einen Rest



oder



bedeutet,

worin

R^6 für Wasserstoff oder Methyl steht

und

* für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

5

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

R^3 und R^4 Wasserstoff bedeuten,

10

R^5 einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

Wasserstoff, Chlor, Cyclohexyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy,

15

wobei Alkyl und Alkoxy ihrerseits durch Hydroxy, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy; Methyloxycarbonyl, Ethyloxycarbonyl, NR^8R^9 , oder $C(=O)NR^8R^9$ substituiert sein können,

worin

20

R^8 und R^9 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, Cyclopropyl, gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Cyclopentyl oder gegebenenfalls durch Fluor substituiertes Phenyl stehen

25

oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidin-, 2-Methylpiperidin- oder 2,6-Dimethylpiperidinring bilden,

30

Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Pyrrolidin-2-yl,

wobei Phenyl, Pyridyl und Pyrrolyl ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, Hydroxymethyl, Methoxy, Dimethylamino oder Morpholinyl substituiert sein können,

und

Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl und Pyrrolidin-2-yl ihrerseits durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methylcarbonyl oder Ethylcarbonyl substituiert sein können,

$\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

worin

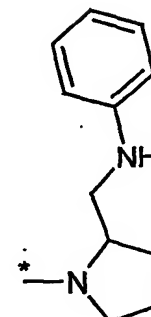
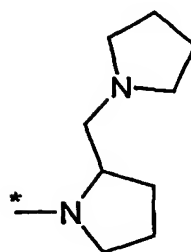
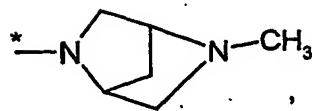
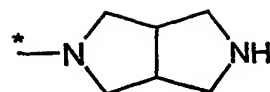
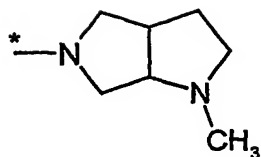
R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Hydroxycyclohexyl, 2-Aminocyclohexyl, Phenyl, Pyridyl oder Pyrazolyl stehen,

wobei Phenyl und Pyridyl ihrerseits durch Chlor, Hydroxy, Amino, Cyano, Methyl oder Methoxy substituiert sein können,

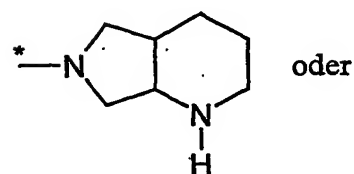
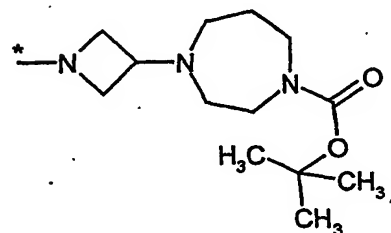
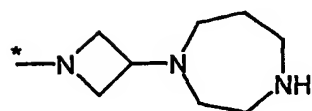
oder

R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperazin-, 3-Methylpiperazin-, 3,5-Dimethylpiperazin-, 4-Isobutylpiperazin-, Morpholin-, Pyrrolidin-, 3-Aminopyrrolidin-, 3-Methylaminopyrrolidin-, 3-(*N,N*-Dimethylamino)-pyrrolidin-, 2-Aminomethylpyrrolidin-, 3-Hydroxypyrrrolidin-, 2-Hydroxymethylpyrrolidin- oder 2-Methoxymethylpyrrolidinring oder einen Rest

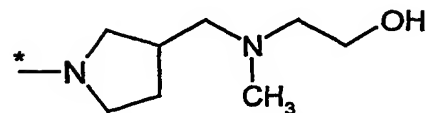
- 21 -



5



oder



bilden,

10

worin

* für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

15

und $C(=O)R^{14}$,

- 22 -

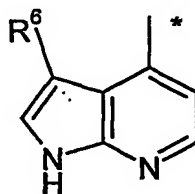
worin

R^{14} für Methoxy, Piperidinyl-N-ethylamino, Piperidinyl oder
Piperazinyl steht,

5

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin A einen Rest



10

bedeutet,

worin

15

R^6 für Wasserstoff oder Methyl steht

und

20

* für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R^1 für Fluor steht.

25

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R^2 für Fluor oder Wasserstoff steht.

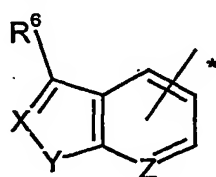
Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R^3 und R^4 für Wasserstoff stehen.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

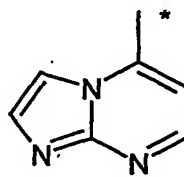
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

worin

A einen Rest



oder



bedeutet

worin

X für N oder C-H steht,

Y für N- R^7 , O oder S steht,

worin

R^7 für Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl steht,

wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Fluor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylamino oder Morpholinyl substituiert sein können,

Z für N oder C-H steht,

R^6 für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkylamino oder $W-R^7$ steht,

5 worin

W für NH, O oder eine Bindung steht,

R^7 die oben angegebene Bedeutung hat

10

und

* für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

15 R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder Cyano bedeuten,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

R^5 einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

20

Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,

(C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_3-C_8) -Cycloalkyl,

25

wobei Alkyl, Alkoxy und Cycloalkyl ihrerseits durch Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_6-C_{10}) -Aryl oder NR^8R^9 substituiert sein können,

worin

30

R^8 und R^9 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl stehen oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann,

(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryloxy,

wobei Aryl, Aryloxy, Heteroaryl und Heteroaryloxy ihrerseits durch Halogen, Nitro, Carboxyl, Amino, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino oder (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino substituiert sein können,

und $NR^{10}R^{11}$,

worin

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl stehen,

wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder NR^8R^9 substituiert sein können

worin

R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben

und

5 Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Fluor, Chlor, Amino, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl (C₁-C₆)-Alkylamino oder (C₁-C₆)-Alkanoylamino substituiert sein können,

oder

10 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der durch Fluor, Carboxyl, 1,1-Dioxyethylen, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit einem oder zwei Heteroatomen N und/oder O, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, 15 (C₁-C₄)-Alkoxy, durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl oder NR¹²R¹³ substituiert ist,

worin

20 R¹² und R¹³ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkanoyl bedeuten

25 oder

30 R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-

- 27 -

Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

oder

- 5 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 7- bis 12-gliedrigen bicyclischen Heterocyclus bilden, der anneliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann und der durch Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,
- 10

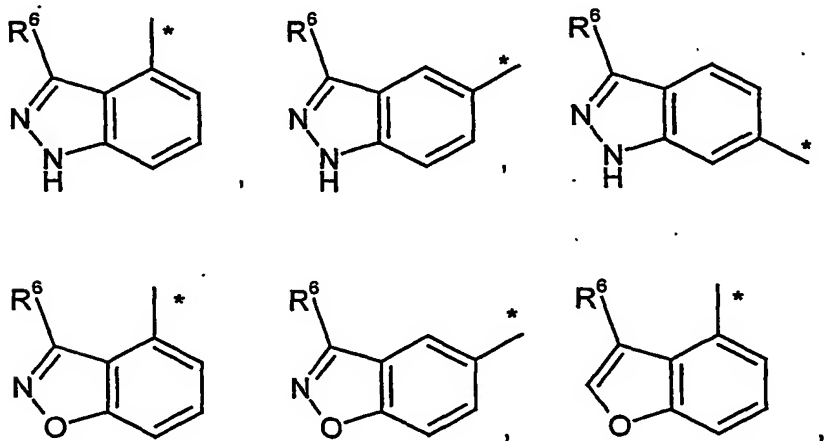
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

- 15 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

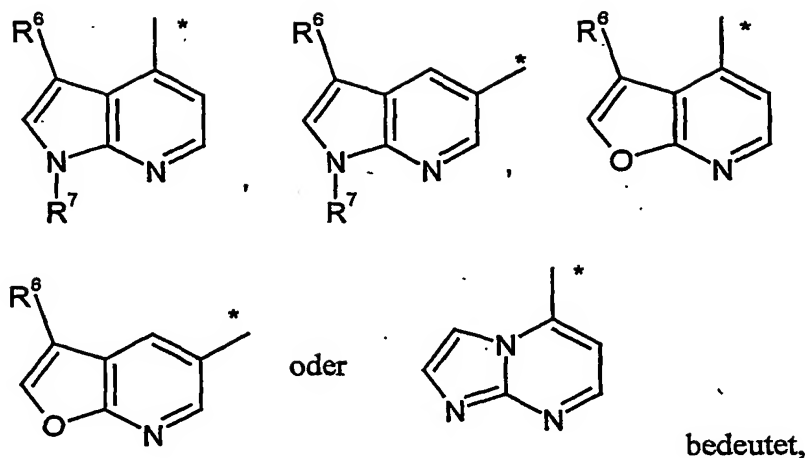
worin

A einen Rest

20



- 28 -



worin

5 R^6 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy, Fluor, Chlor oder $NH-R^7$ steht,

10 R^7 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, das durch Fluor, Hydroxy, Methoxy, (C_1-C_4) -Alkylamino oder Morpholinyl substituiert sein kann, steht

und

15 * für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

R^3 und R^4 Wasserstoff bedeuten,

20 R^5 einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

Hydroxy, Chlor, Trifluormethyl,

(C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_3-C_8) -Cycloalkyl,

wobei Alkyl, Alkoxy und Cycloalkyl ihrerseits durch NR^8R^9 substituiert sein können,

5 worin

R^8 und R^9 unabhängig voneinander für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen oder

10 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperazin- oder N-Methylpiperazinring bilden,

15 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -Aryl, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -Aryloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryloxy,

20 wobei Aryl, Aryloxy, Heteroaryl und Heteroaryloxy ihrerseits durch Fluor, Chlor, Nitro, Carboxyl, Amino, Trifluormethyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylamino, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxycarbonyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkanoylamino oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxycarbonylamino substituiert sein können,

und $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

25 worin

R^{10} und R^{11} unabhängig von einander für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl stehen,

30

- 30 -

wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder NR⁸R⁹ substituiert sein können

5

worin

R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung haben

und

10

Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Fluor, Chlor, Amino, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylamino oder (C₁-C₆)-Alkanoylamino substituiert sein können,

15

oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der durch Fluor, Carboxyl, 1,1-Dioxyethylen, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit einem oder zwei Heteroatomen N und/oder O, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl oder NR¹²R¹³ substituiert ist,

25

worin

R¹² und R¹³ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkanoyl bedeuten

30

oder

R^{12} und R^{13} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

oder

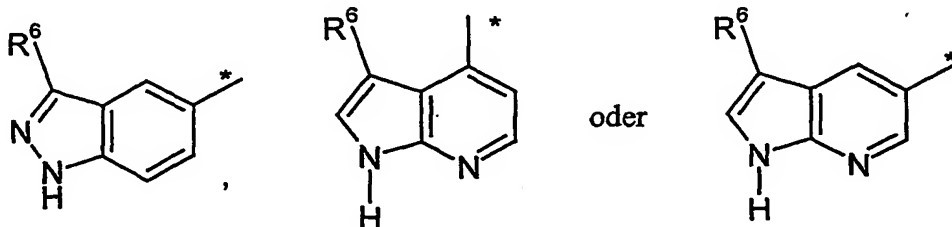
R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 7- bis 12-gliedrigen bicyclischen Heterocyclus bilden, der anneliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann und der durch Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

A einen Rest



bedeutet,

worin

5 R^6 für Wasserstoff oder Amino steht

und

* für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

10

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

R^3 und R^4 Wasserstoff bedeuten,

15 R^5 einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

(C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy,

wobei Alkyl und Alkoxy ihrerseits durch Amino oder Morpholinyl
20 substituiert sein können,

Phenyl, Phenoxy, Pyridyl, Pyridyloxy,

wobei Phenyl, Phenoxy, Pyridyl und Pyridyloxy ihrerseits durch Fluor,
25 Chlor, Amino, Methyl oder $NH-CO-CH_3$ substituiert sein können,

und $NR^{10}R^{11}$,

worin

30

- 33 -

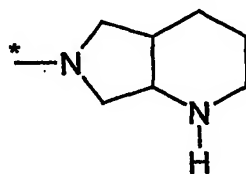
R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 2-Aminocyclohexyl, Pyridyl oder Aminopyridyl stehen

5

oder

R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperazin-, N-Methylpiperazin- oder N-Isopropylpiperazinring oder einen Rest

10



bilden,

worin

15

* für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

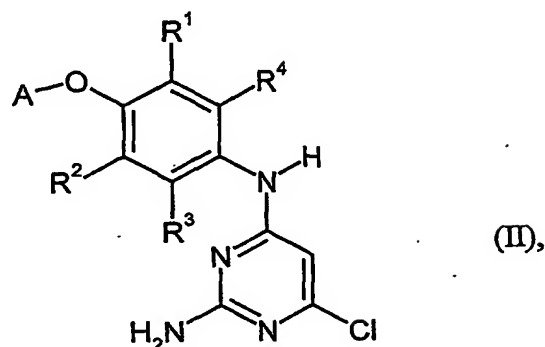
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

20

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, dass man entweder

- 34 -

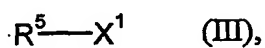
[A] Verbindungen der Formel (II)



worin

5 A, R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (III)

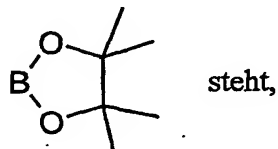


10

worin

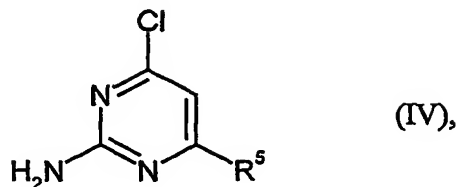
R⁵ die oben angegebene Bedeutung aufweist und

15

X¹ für Wasserstoff, B(OH)₂ oder einen Boronsäureester wie

oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)

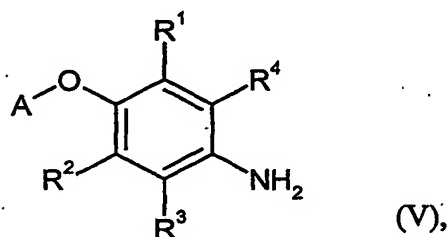


worin

5

R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

mit Verbindungen der Formel (V)



10

worin

A, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

15

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

20

Im Verfahrensschritt [A] für den Fall, dass X^1 für Wasserstoff steht, erfolgt die Umsetzung, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, entweder in inerten Lösungsmitteln bei Normaldruck in einem Temperaturbereich von 20°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel oder bei erhöhtem Druck im Autoklaven bei Temperaturen oberhalb des Siedepunktes des Lösungsmittels bis 250°C oder alternativ in Substanz in der Schmelze.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol oder 2-Ethylhexanol, *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder *N*-Methylpyrrolidon, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril oder Pyridin.
5 Bevorzugt sind Ethanol, Butanol, 2-Ethylhexanol, *N*-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kalium-tert.-butanolat, oder Alkalicarbonate wie
10 Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

Im Verfahrensschritt [A] für den Fall, dass X^1 für $B(OH)_2$ oder für eine äquivalente
15 Gruppe wie beispielsweise einen Boronsäureester steht, erfolgt die Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators in Gegenwart einer Base bevorzugt in einem Temperaturbereich von 70°C bis 150°C bei Normaldruck.

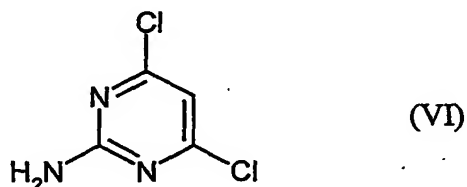
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, Nitroaromaten wie Nitrobenzol, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder cyclische Lactame wie *N*-Methylpyrrolidon. Die Lösungsmittel finden gegebenenfalls
20 unter Zusatz von Ethanol oder Wasser Verwendung. Bevorzugte Lösungsmittel sind Dimethylformamid, 1,2-Dimethoxyethan und Toluol/Ethanol.

Als Übergangsmetallkatalysatoren werden bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium(II)-verbindungen, insbesondere Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium(II)-chlorid, Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium oder Tetrakis(triphenylphosphin)-
30 palladium(0) verwendet.

Als Basen werden Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, oder Alkalihydroxide oder -salze wie Kaliumacetat, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, gegebenenfalls in Form ihrer wässrigen Lösungen, bevorzugt.

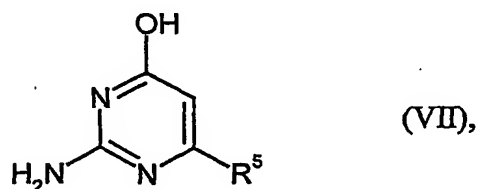
Im Verfahrensschritt [B] erfolgt die Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) in wässriger salzsaurer Lösung, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 70°C bis 110°C bei Normaldruck.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) aus Verfahrensschritt [A] setzt man Verbindungen der Formel (V) mit der Verbindung der Formel (VI)



unter Reaktionsbedingungen, wie für den Verfahrensschritt [B] beschrieben, um.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) aus Verfahrensschritt [B] setzt man Verbindungen der Formel (VII)



worin

R⁵ die oben angegebene Bedeutung aufweist,

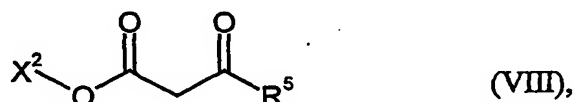
in Phosphorylchlorid unter Zugabe von 0,01 bis einem Äquivalent Dimethylformamid oder N,N-Dimethylanilin oder N,N-Diethylanilin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels bei Normaldruck um.

5

In einer anderen Verfahrensvariante setzt man zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) Verbindungen der Formel (VI) mit Verbindungen der Formel (III) unter Reaktionsbedingungen, wie für den Verfahrensschritt [A] beschrieben, um.

10

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (VII) setzt man Verbindungen der Formel (VIII)



15

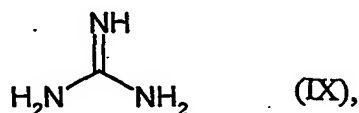
worin

R⁵ die oben angegebene Bedeutung aufweist und

X² für Alkyl, bevorzugt für Methyl oder Ethyl, steht,

20

mit der Verbindung der Formel (IX)



25

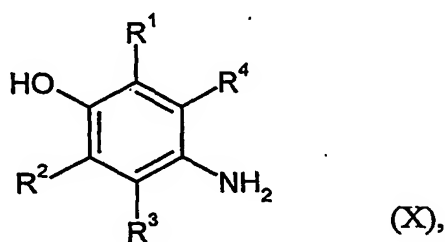
oder deren Salzen, vorzugsweise deren Carbonat, um.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (VIII) und (IX) erfolgt beispielsweise zweistufig zunächst mit konzentrierter Salzsäure in Ethanol, bevorzugt in einem

- 39 -

Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, und anschließend mit wässriger Natronlauge, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

- 5 Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (V) aus Verfahrensschritt [B] setzt man entweder Verbindungen der Formel (X)



worin

10

R^1, R^2, R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (XI)

15



worin

A die oben angegebene Bedeutung aufweist und

20

X^3 für Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor steht,

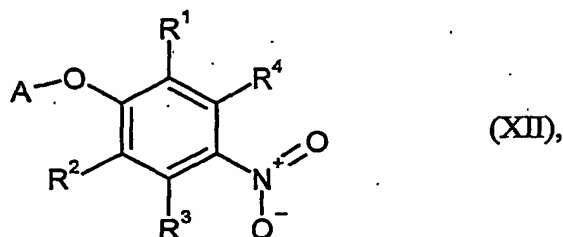
um.

Im Falle, dass X^3 an einen Pyridinring gebunden ist, kann X^3 für eine Nitrogruppe stehen.

25

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Substanz in Gegenwart von Kaliumhydroxid als Base in der Schmelze bei einer Temperatur von 200°C bis 280°C oder in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon oder Nitrobenzol in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Kaliumhydroxid,
5 Kalium-tert.-butylat oder Natriumhydrid bei einer Temperatur von 120°C bis 280°C.

Alternativ können Verbindungen der Formel (V) hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (XII),



worin

A, R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

15 mit Reduktionsmitteln umgesetzt werden.

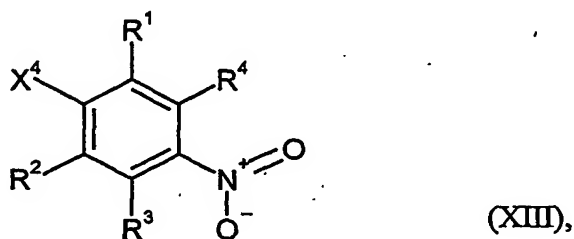
Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

20 Reduktionsmittel sind beispielsweise Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff, Platinoxid auf Aktivkohle und Wasserstoff, Zinndichlorid oder Titantrichlorid, bevorzugt ist Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Gegenwart von Hydrazinhydrat oder Platinoxid auf Aktivkohle und Wasserstoff.

25 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Di-

ethylen glykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, tert.-Butanol oder 2-Ethylhexanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Ethanol, n-Butanol oder 2-Ethylhexanol.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (XII) setzt man Verbindungen der Formel (XIII),



worin

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen und

X^4 für Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor, steht,

mit Verbindungen der Formel (XIV)



worin

A die oben angegebene Bedeutung aufweist,

um.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

5 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt Acetonitril, Dimethylformamid oder 1,2-Dimethoxyethan.

10

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithiumbis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, bevorzugt Kalium-tert.-butylat, Cäsiumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat.

15

Die Verbindungen der Formel (III), (VI), (VIII), (IX), (X), (XI), (XIII) und (XIV) sind dem Fachmann an sich bekannt oder lassen sich nach üblichen literaturbekannten Verfahren herstellen.

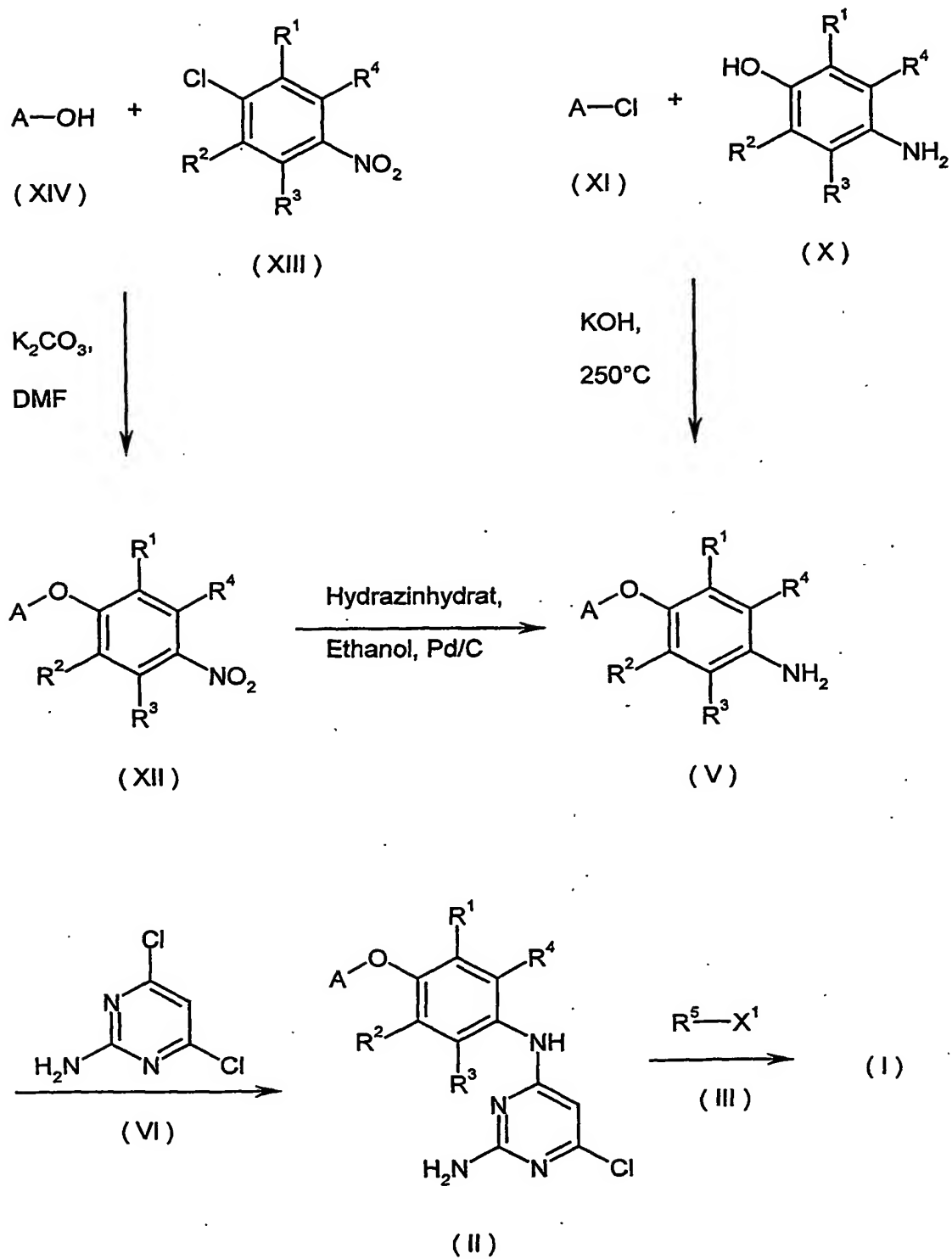
20

Die Verbindungen der Formel (I) lassen sich beispielsweise durch Umsetzung mit Oxidationsmitteln weiter derivatisieren.

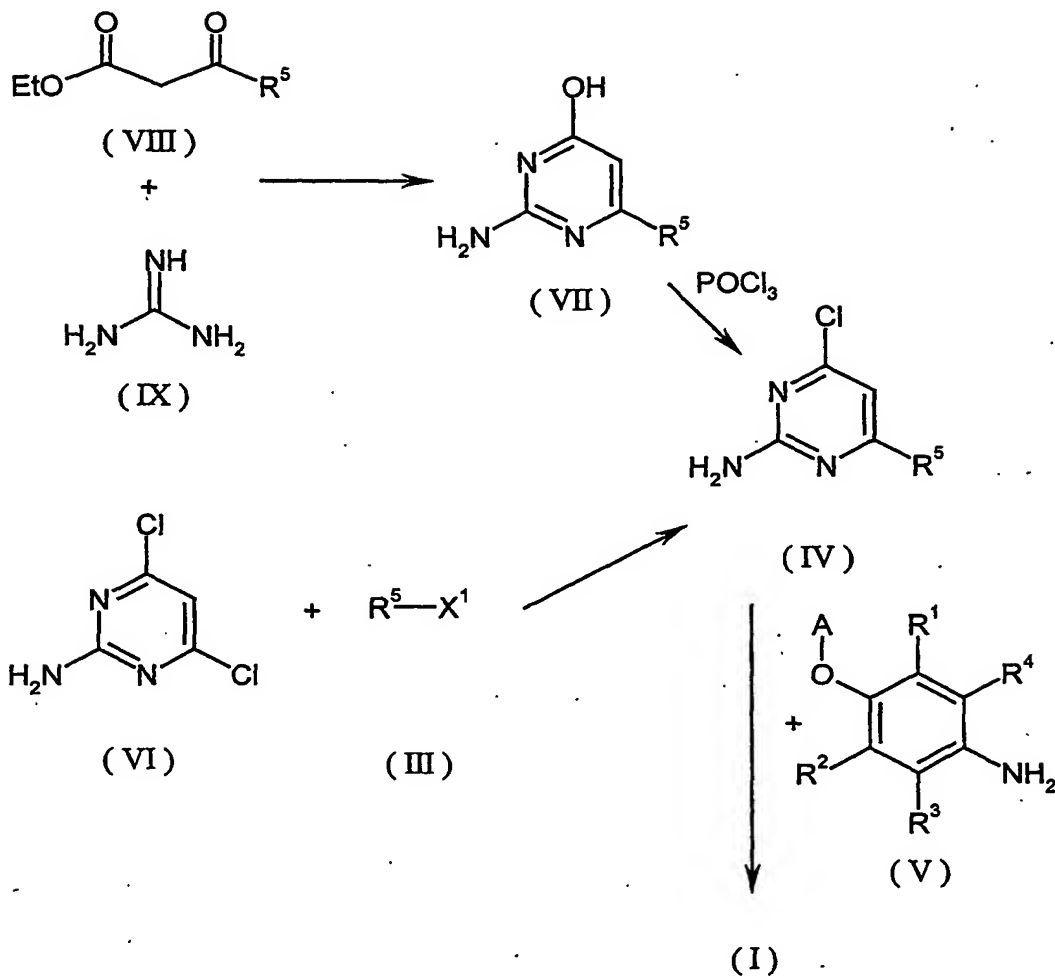
25

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgende Syntheschemata verdeutlicht werden.

[A]



[B]



Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich durch ihre Wirkung als Rho-Kinase-Inhibitoren erklären.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von kardiovaskulären Erkrankungen.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind geeignet für die Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken,
10 peripheren Durchblutungsstörungen, Subarachnoidalblutungen, Verhinderung von Restenosen wie beispielsweise nach Thrombolysetherapien, percutanen transluminalen Angioplastien (PTA), percutanen transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen, COPD und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise
15 Prostatahypertrophie, erektiler Dysfunktion, weiblicher sexueller Dysfunktion, Osteoporose, Gastroparese und Inkontinenz.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krebserkrankungen, insbesondere von Tumoren eingesetzt werden.

20

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung umfasst die Definition von Tumoren sowohl benigne, wie auch maligne Tumore und damit beispielsweise auch benigne Neoplasien, Dysplasien, Hyperplasien, wie auch Neoplasien mit Metastasenbildung. Weitere Beispiele für Tumore sind Karzinome, Sarkome, Karzinosarkome, Tumore
25 der blutbildenden Organe, Tumore des Nervengewebes z.B. des Gehirns oder Tumore von Hautzellen. Bei der Tumorbildung kommt es zur unkontrollierten oder unzureichend kontrollierten Zellteilung. Der Tumor kann örtlich begrenzt sein, er kann aber auch das umliegende Gewebe infiltrieren und sich dann durch das lymphatische System oder durch den Blutstrom an einem neuen Ort festsetzen. Somit gibt es
30 primäre und sekundäre Tumore. Primäre Tumore sind ursprünglich in dem Organ entstanden, in dem sie gefunden werden. Sekundäre Tumore haben sich durch

Metastasenbildung in einem anderen Organ festgesetzt und sich dann an ihrem neuen Ort ausgebreitet.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Krankheitsbilder.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Krankheitsbilder.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer kardiovaskulär wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Erkrankungen.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch, als Stents oder als Implantat.

Für diese Applikationswege kann die erfindungsgemäße Verbindung in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder

amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten, sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindungen kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren inerten nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

5

Im Allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, die erfindungsgemäße Verbindung in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 700, vorzugsweise 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält die erfindungsgemäße Verbindung vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 80, insbesondere 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

10

15

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

20

25

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Abkürzungen:**

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMA	Dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
HOAT	3H-[1,2,3]-Triazol[4,5-b]pyridin-3-ol
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
min.	Minuten
MPLC	Mitteldruck-, Mittelleistungsflüssigchromatographie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie

org.	organisch
proz.	prozentig
RF	Rückfluss
R _f	Retentionsfaktor (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

HPLC-, LCMS- und GCMS-Methoden:

Methode 1 (LC/MS)

- 5 Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 4.0 min 10% A → 6.0 min 10% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 2 (LC/MS)

- 10 Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A →
15 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 3 (LC/MS)

- Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule: Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C: Wasser, Eluent B: Wasser +
20 0.3 g 35%ige Salzsäure, Eluent A: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2% A → 2.5 min 95% A → 5 min 95 % A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC/MS)

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% A → 4.0 min 90% A → 6.0 min 90% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 5 (LC/MS)

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: UPTISPHERE HDO, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 6 (LC/MS)

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Uptisphere C 18, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% B → 2.0 min 40% B → 4.5 min 90% B → 5.5 min 90% B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7 (HPLC)

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8 (LC/MS)

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% B →

2.0 min 40% B → 4.5 min 90% B → 5.5 min 90% B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 9 (LC/MS)

5 Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100 ; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.

10

Methode 10 (LC/MS)

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure/l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure/l; 15 Gradient: 0.0 min 0% B → 2.9 min 70% B → 3.1 min 90% B → 4.5 min 90% B; Ofen: 50°C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

Methode 11 (HPLC)

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 20 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 9 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min, Temp.: 30°C, UV-Detektion: 210 nm.

Methode 12 (LC/MS)

25 Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

30

Methode 13 (LC/MS)

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule:
Phenomenex Synergi 2 μ Hydro- RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser +
0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisen-
5 säure; Gradient: 0.0 min 90% A Fluss 1 ml/min \rightarrow 2.5 min 30% A Fluss 2 ml/min \rightarrow
3.0 min 5% A Fluss 2 ml/min \rightarrow 4.5 min 5% A Fluss 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-
Detektion: 210 nm.

Methode 14 (LC/MS)

10 Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule:
Phenomenex Synergi 2 μ Hydro- RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser +
0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisen-
säure; Gradient: 0.0 min 90% A Fluss 1 ml/min \rightarrow 2.5 min 30% A Fluss 2 ml/min \rightarrow
3.0 min 5% A Fluss 2 ml/min \rightarrow 4.5 min 5% A Fluss 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-
15 Detektion: 208-400 nm.

Methode 15 (LC/MS)

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule:
Phenomenex Synergi 2 μ Hydro- RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser +
20 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisen-
säure; Gradient: 0.0 min 90% A Fluss 1 ml/min \rightarrow 2.5 min 30% A Fluss 2 ml/min \rightarrow
3.0 min 5% A Fluss 2 ml/min \rightarrow 4.5 min 5% A Fluss 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-
Detektion: 210 nm.

Methode 16 (LC/MS)

25 Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule:
Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6 mm; Eluent A: Wasser + 500 μ l
50%ige Ameisensäure/l; Eluent B: Acetonitril + 500 μ l 50%ige Ameisensäure/l;
Gradient: 0.0 min 10% B \rightarrow 3.0 min 95% B \rightarrow 4.0 min 95% B; Ofen: 35 °C; Fluss:
30 0.0 min 1.0 ml/min, 3.0 min 3.0 ml/min, 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 17 (LC/MS)

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro- RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A Fluss 1 ml/min \rightarrow 2.5 min 30% A Fluss 2 ml/min \rightarrow 3.0 min 5% A Fluss 2 ml/min \rightarrow 4.5min 5% A Fluss 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 18 (LC/MS)

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 μ m; Eluent A: Wasser + 500 μ l 50%ige Ameisensäure/l, Eluent B: Acetonitril + 500 μ l 50%ige Ameisensäure/l; Gradient: 0.0 min 70% B \rightarrow 4.5 min 90% B; Ofen: 50°C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

Präparative HPLC

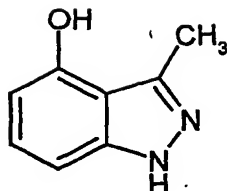
Säule: YMC Gel ODS-AQ S-5 / 15 μ M, 250 mm x 30 mm, Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.00 min 30% B \rightarrow 3.00 min 30% B \rightarrow 34.0 min 95% B \rightarrow 38.0 min 30% B; Temp.: Raumtemperatur; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion.

Ausgangsverbindungen

Beispiel I

3-Methyl-1H-indazol-4-ol

5



10

800 mg (5.26 mmol) 2,6-Dihydroxyacetophenon werden mit 526 mg (10.5 mmol) Hydrazinhydrat und 1 ml Eisessig versetzt. Nach 15-minütigem Rühren bei 110°C wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Zugabe von 6 ml Polyphosphorsäure wird 20 min auf 120°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 0.8 g (7.89 mmol) Essigsäureanhydrid zugetropft. Man erhitzt nochmals für 20 min auf 120°C. Anschließend wird die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung auf Eis gegossen. Man neutralisiert mit 1N Natriumhydroxid-Lösung und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Zum Eluieren wird ein Gemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat (1:1) verwendet.

15

20

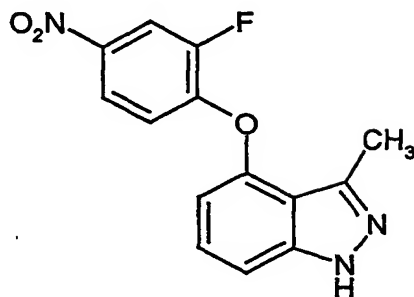
Ausbeute: 429 mg (55 %)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.8$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 149$ (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 2.54$ (s, 3H), 6.31 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 9.84 (s, 1H), 12.3 (s, 1H).

25

Beispiel II**4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-3-methyl-1H-indazol**

5

100 mg (0.63 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol werden mit 93.1 mg (0.63 mmol) 3-Methyl-1H-indazol-4-ol (aus Beispiel I) und 95.6 mg (0.69 mmol) Kaliumcarbonat in 5 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert und fünf Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. Zum Eluieren wird ein Gemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat (1:1) verwendet.

10

Ausbeute: 93 mg (51.5 %)

15

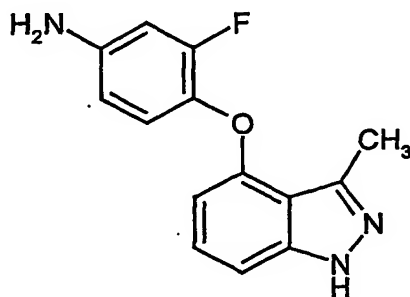
LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.7$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 288$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 2.36$ (s, 3H), 6.73 (dd, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.37 (dd, 1H), 13.06 (s, 1H).

Beispiel III

3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-indazol-4-yl)oxy]phenylamin



5

75 mg (0.26 mmol) 4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-3-methyl-1H-indazol (aus Beispiel II) werden in 3 ml Ethanol gelöst und mit 261 mg (5.22 mmol) Hydrazinhydrat sowie mit 10 mg 10 %igem Palladium auf Aktivkohle versetzt. Man erhitzt zwei Stunden auf 80°C. Anschließend wird über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt.

10

Ausbeute: 65 mg (96.8 %)

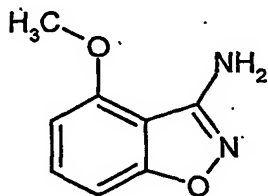
LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.23$ min.MS (ESI pos.): $m/z = 258$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 2.61$ (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.06 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.08 (m, 2H), 12.63 (s, 1H).

15

Beispiel IV

4-Methoxy-1,2-benzisoxazol-3-amin



20

709.5 mg (9.45 mmol) Acetohydroxamsäure werden in 8 ml wasserfreiem Dimethylformamid vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 1.06 g (9.45 mmol) Kalium-*tert*-

butylat versetzt. Nach 40-minütigem Rühren wird 1 g (6.62 mmol) 2-Fluor-6-methoxybenzonitril zugesetzt. Man erwärmt 16 Stunden auf 60°C. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 20 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

5 Ausbeute: 358 mg (23 %)

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.59$ min.

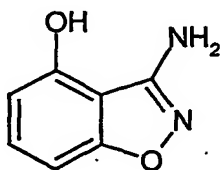
MS (ESI pos.): $m/z = 165$ (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 3.91$ (s, 3H), 5.91 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.43 (t, 1H).

10

Beispiel V

3-Amino-1,2-benzisoxazol-4-ol



15

250 mg (1.52 mmol) 4-Methoxy-1,2-benzisoxazol-3-amin (aus Beispiel IV) werden in 5 ml absolutem Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 7.6 ml (7.6 mmol) 1M-Bortribromid-Lösung in Methylenchlorid versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und hydrolysiert dann vorsichtig mit Wasser. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

20

Ausbeute: 195 mg (85.3 %)

LC-MS (Methode 6): $R_t = 1.78$ min.

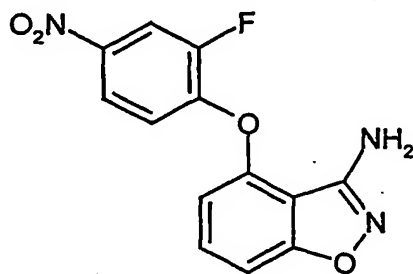
MS (ESI pos.): $m/z = 151$ (M+H)⁺

25

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 5.90$ (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.42 (t, 1H).

Beispiel VI

4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1,2-benzisoxazol-3-amin



5

94.37 mg (0.63 mmol) 3-Amino-1,2-benzisoxazol-4-ol (aus Beispiel V) werden mit 100 mg (0.63 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol und 95.56 mg (0.69 mmol) Kaliumcarbonat in 3 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Das Produkt wird im Hochvakuum getrocknet.

10

Ausbeute: 151 mg (83.1 %)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.5$ min.MS (ESI pos.): $m/z = 290$ ($M+H$)⁺

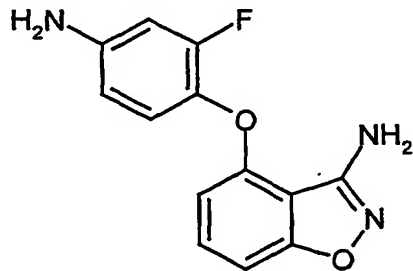
15

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 6.15$ (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.39 (dd, 1H).

Beispiel VII

4-(4-Amino-2-fluorphenoxy)-1,2-benzisoxazol-3-amin

20



- 60 -

120 mg (0.41 mmol) 4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1,2-benzisoxazol-3-amin (aus Beispiel VI) werden mit 468 mg (2.07 mmol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat in 8 ml Ethylacetat gelöst und 4 Stunden auf 70°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 9
5 eingestellt, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Die Suspension wird mit 5 g Kieselgur versetzt und filtriert. Das Filtrat wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt erhalten.

10 Ausbeute: 102 mg (94.8 %)

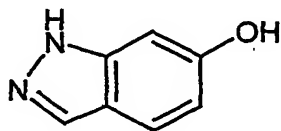
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.95$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 260$ (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 5.40$ (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.46 (dd, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.34 (t, 1H).

15 Beispiel VIII

1H-Indazol-6-ol



8.00 g (60.1 mmol) 6-Aminoindazol werden mit verdünnter Schwefelsäure (8 ml konzentrierte Schwefelsäure in 52.8 ml H₂O) versetzt und auf 0°C gekühlt. Dazu tropft man langsam eine wässrige Natriumnitrit-Lösung (4.48 g Natriumnitrit in 12.8 ml Wasser). Die Mischung wird 1 Stunde bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von
25 5.60 g (90.6 mmol) Borsäure und weiteren 8 ml verdünnter Schwefelsäure wird 15 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt und mit 25%iger Ammoniak-Lösung neutralisiert. Der hierbei ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und in Wasser aufgeköcht. Es wird heiß filtriert. Das Filtrat wird mehrmals mit

- 61 -

Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 5.15 g (58 %)

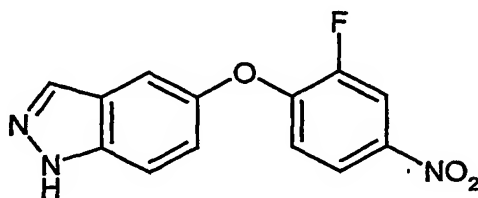
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.25$ min.

5 MS (ESI pos.): $m/z = 134$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 6.62$ (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 12.58 (s, 1H).

Beispiel IX

10 5-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1H-indazol



5.00 g (37.3 mmol) 5-Hydroxyindazol werden in 40 ml wasserfreiem DMF gelöst.

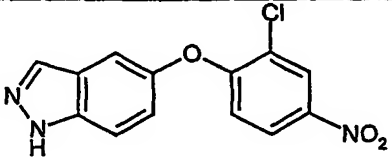
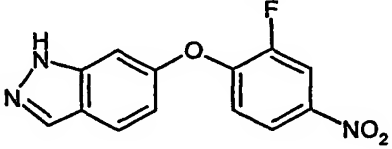
15 Dazu gibt man 5.93 g (37.3 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol und 5.15 g (37.3 mmol) Kaliumcarbonat und lässt über Nacht bei 40°C rühren. Zur Aufarbeitung saugt man über Kieselgur ab, verdünnt mit Wasser und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird zweimal über Kieselgel mit Cyclohexan/ Ethylacetat 20 3:1 → 1:1 → 1:2 chromatographiert und anschließend mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 4.02 g (39 %)

MS (ESI pos.): $m/z = 274$ ($M+H$)⁺

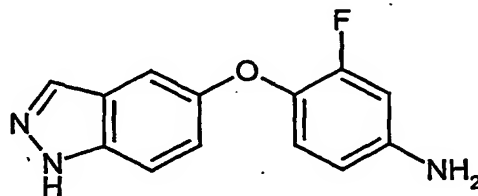
25 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 6.98$ (t, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.58 - 7.69 (m, 2H), 7.95 - 8.12 (m, 2H), 8.33 (dd, 1H), 13.20 - 13.36, br. s, 1H).

In analoger Weise werden hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	MS (ESI pos.)	HPLC
X		$m/z = 290$ $(M+H)^+$	Methode 7: $R_t = 4.56$ min.
XI		$m/z = 274$ $(M+H)^+$	Methode 7: $R_t = 4.40$ min.

Beispiel XII

5 5-(4-Amino-2-fluorophenoxy)-1H-indazol



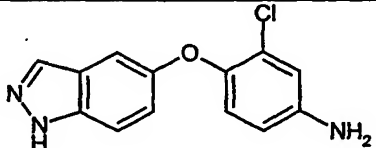
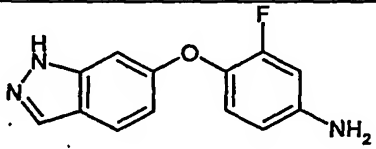
1.96 g (7.17 mmol) 5-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1H-indazol (aus Beispiel IX) werden
 10 in 50 ml Ethanol gelöst. Dazu gibt man 0.16 g (0.71 mmol) Platin(IV)oxid und
 hydriert bei Raumtemperatur 2 Stunden unter Atmosphärendruck. Zur Aufarbeitung
 wird über Kieselgur abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 1.66 g (95 %)

MS (ESI pos.): $m/z = 244$ $(M+H)^+$

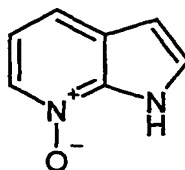
15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 5.26$ (s, 2H), 6.39 (dd, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.88
 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 12.83 – 13.04, br. s,
 1H).

In analoger Weise werden hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	MS (ESI pos.)	HPLC / LC-MS
XIII		$m/z = 260$ $(M+H)^+$	HPLC: Methode 7: $R_t = 3.45$ min.
XIV		$m/z = 243$ $(M+H)^+$	LC-MS: Methode 8: $R_t = 2.87$ min.

Beispiel XV

5 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid



539.7 g (2.35 mol) 3-Chlorperbenzoesäure werden in 6.11 l Dichlormethan gelöst
 10 und abgeschiedenes Wasser wird abgetrennt. Die organische Phase wird über
 Natriumsulfat getrocknet und auf 0°C gekühlt. Dann gibt man eine Lösung aus 163 g
 (1.38 mol) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin in 1.00 l Dichlormethan zu und lässt die
 Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Nach 2 Stunden gibt man soviel
 15 Methanol zu, dass sich der gebildete Niederschlag wieder auflöst. Die Mischung
 wird über Kieselgel filtriert (Eluens: Dichlormethan/Methanol 95:5) und die Produkt-
 fraktionen nach Einengen am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 145 g (75 %)

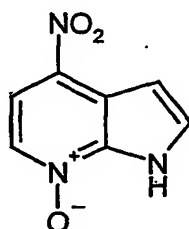
HPLC (Methode 7): $R_t = 2.02$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 135$ $(M+H)^+$, 152 $(M+NH_4)^+$, 269 $(2M+H)^+$

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 6.58 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 12.42 – 12.64 (br. s, 1H).

Beispiel XVI

5 4-Nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid



10 Eine Durchführung größerer Ansätze als der im folgenden beschriebene ist aufgrund der Ergebnisse der Differentialthermoanalyse nicht empfehlenswert.

Eine Lösung von 20.0 g (149 mmol) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid (aus Beispiel XV) in 160 ml Trifluoressigsäure wird auf Raumtemperatur gekühlt. Anschließend tropft man langsam 69.3 ml 65%ige Salpetersäure zu und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man gießt auf Eis und stellt mit 45%iger Natriumhydroxid-Lösung einen pH-Wert von 8-9 ein. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Es werden die Rohprodukte aus 4 Ansätzen der beschriebenen Größe und einem analog durchgeführten 13 g-Ansatz vereinigt und gemeinsam gereinigt. Die Rohprodukte werden in Wasser aufgeschlämmt und mit 2N Natriumhydroxidlösung auf pH 8-9 eingestellt. Nach 10 min Rühren wird der Niederschlag abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 29.7 g (24 %)

HPLC (Methode 7): R_t = 3.02 min.

MS (ESI pos.): m/z = 180 (M+H)⁺, 197 (M+NH₄)⁺, 359 (2M+H)⁺

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 7.03 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 13.22 – 13.41 (br. s, 1H).

Beispiel XVII**4-Amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin**

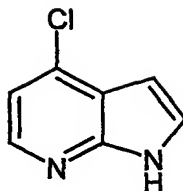
5

Zu einer Lösung aus 3.00 g (16.8 mmol) 4-Nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid (aus Beispiel XVI) in 225 ml Essigsäure wird 9.35 g (167 mmol) Eisenpulver zugegeben und 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Rohmischungen zweier solcher Ansätze werden vereinigt und gemeinsam weiter aufgearbeitet. Der Feststoff wird abgetrennt und mit 50 ml Essigsäure und 100 ml Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 50 ml Wasser verdünnt und die Lösung mit 45%iger Natriumhydroxid-Lösung alkalisch gestellt. Anschließend wird mit Dichlormethan versetzt und die Mischung über Kieselgur abgesaugt. Das Filtrat wird sechsmal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Zur weiteren Reinigung wird mit Tetrahydrofuran verrieben und der Feststoff abgesaugt. Das Filtrat wird eingengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet und eingengt.

20

Ausbeute: 3.5 g (78 %)

MS (ESI pos.): $m/z = 134 (M+H)^+$, $267 (2M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 6.05$ (s, 2H), 6.09 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 10.90 – 11.28 (br. s, 1H).

Beispiel XVIII**4-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin**

5

750 mg (5.63 mmol) 4-Amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (aus Beispiel XVII) werden in einer Mischung aus 67.5 ml Eisessig und 0.67 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Die Mischung wird auf 12°C gekühlt. Dazu tropft man langsam 3.67 ml (3.20 g, 117 mmol) Isopentylnitrit und lässt 3 Stunden bei 12°C rühren. Nun gibt man diese Lösung zu einer 50°C warmen Suspension aus 6.07 g (61.4 mmol) Kupfer(I)chlorid in 34 ml konzentrierter Salzsäure und erhitzt anschließend 30 min auf 80-90°C. Man lässt auf RT abkühlen und über Nacht rühren. Zur Aufarbeitung engt man die Reaktionslösung ein, stellt mit 1N wässriger Natriumhydroxid-Lösung alkalisch, saugt über Kieselgur die ausgefallenen Kupfersalze ab und extrahiert 3x mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

10

15

Ausbeute: 548 mg (64 %)

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.21$ min.

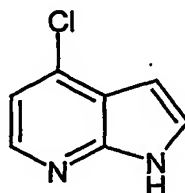
MS (ESI pos.): $m/z = 153$ ($M+H$)⁺

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 6.44 - 6.55$ (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 8.10 - 8.27 (m, 1H), 12.05 (br. s, 1H).

Die zuvor beschriebene Verbindung (Beispiel XVIII) kann alternativ auch nach folgendem Verfahren hergestellt werden:

25

Beispiel XVIII (Alternative Herstellungsmethode)**4-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin**

5

100 mg (0.76 mmol) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid (aus Beispiel XV) werden in 3 ml Phosphoroxychlorid so lange zum Rückfluss erhitzt, bis sich eine klare Lösung bildet. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung vorsichtig mit Eis hydrolysiert. Man macht mit Ammoniak alkalisch und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält ein gelbes Öl, welches mittels präparativer HPLC gereinigt wird.

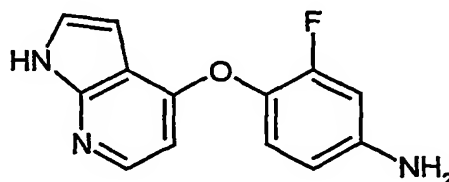
Ausbeute: 210 mg (73 %)

15 LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.9$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 153$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): $\delta = 6.51$ (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 8.17 (d, 1H), 12.05 (s, 1H).

20

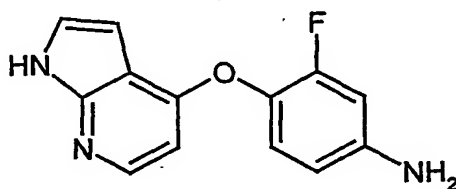
Beispiel XIX**3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin**

543 mg (3.56 mmol) 4-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (aus Beispiel XVIII, 905 mg (7.12 mmol) 3-Fluor-4-hydroxyanilin und 399 mg (7.12 mmol) gepulvertes Kaliumhydroxid werden 8 Stunden auf 260°C erhitzt. Man gibt nochmals 905 mg (7.12 mmol) 3-Fluor-4-hydroxyanilin und 200 mg (3.56 mmol) gepulvertes Kaliumhydroxid zu und lässt weitere 8 h bei 260°C reagieren. Zur Aufarbeitung kühlt man auf Raumtemperatur ab, verdünnt mit Wasser und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Die laut LC-MS 39% Produkt enthaltenden Fraktionen werden ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Die zuvor beschriebene Verbindung (Beispiel XIX) kann alternativ auch nach folgendem Verfahren hergestellt werden:

Beispiel XIX (Alternative Herstellungsmethode)

3-Fluor-4-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin



3.2 g (11.5 mmol) {4-[(6-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluor-phenyl}-amin (aus Beispiel XXXI) werden in Ethanol bei 50°C gelöst. Dann läßt man die Lösung auf RT abkühlen und gibt 2.45 g (2.30 mmol) 10% Palladium auf Aktivkohle hinzu. Das Gemisch wird über Nacht unter 2 bar Wasserstoff-Druck hydriert. Das Palladium wird anschließend über Kieselgur abgesaugt, mit Ethanol nachgewaschen und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 2.5 g (89 %)

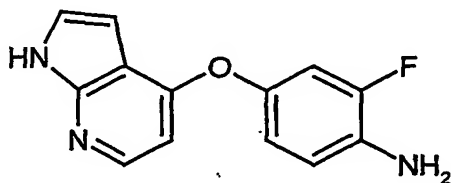
LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.43$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 244$ (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 5.45 (mc, 2H), 6.25 (mc, 2H), 6.40-6.55 (br. 2H), 7.05 (t, 1H), 7.33 (mc, 1H), 8.25 (d, 1H), 11.69 (s, 1H).

Beispiel XX

5 2-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin



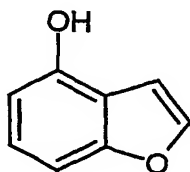
100 mg (660 μmol) 4-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (aus Beispiel XVIII), 166 mg
10 (1.31 mmol) 2-Fluor-4-hydroxyanilin und 73.5 mg (1.31 mmol) gepulvertes Kalium-
hydroxid werden 8 Stunden auf 260°C erhitzt. Zur Aufarbeitung kühlt man auf
Raumtemperatur ab, verdünnt mit Wasser und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die
organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsver-
dampfer eingedunstet. Der Rückstand wird durch präparative HPLC gereinigt.

15 Ausbeute: 11 mg (6.7 %)

LC-MS (Methode 6): R_t = 2.37 min.

Beispiel XXI

1-Benzofuran-4-ol



3.76 g (27.6 mmol) 6,7-Dihydro-1-benzofuran-4(5H)-on (hergestellt nach *Tetra-*
hedron Lett. 1994, 35, 6231) werden mit 10% Palladium auf Aktivkohle in 34 ml
25 Decalin und 6 ml Dodecen über Nacht auf 200°C im Metallbad erhitzt. Es wird auf

- 70 -

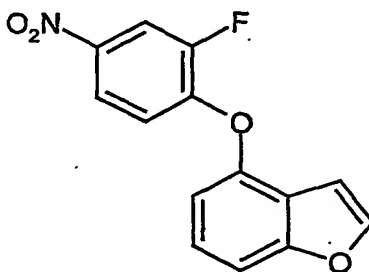
80°C abgekühlt, mit Ethanol versetzt und über Celite abfiltriert. Das Celite wird zweimal mit Ethanol gewaschen und das Filtrat eingengt. Der noch Decalin- und Dodecen-haltige Rückstand wird mit Petrolether versetzt und im Eisbad abgekühlt. Es setzt sich ein öliges Niederschlag ab. Das Lösungsmittel wird abdekantiert und das Öl über eine präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 180 mg (5 %)

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.1$ min.

Beispiel XXII

4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1-benzofuran



2.40 g (5.37 mmol) 1-Benzofuran-4-ol (aus Beispiel XXI), werden mit 0.90 g (5.64 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol und 1.48 g (10.7 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert und fünf Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule aufgereinigt (Fließmittel: Cyclohexan:Ethylacetat (10:1)).

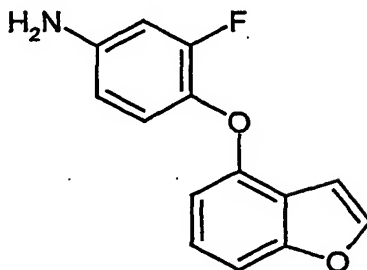
Ausbeute: 254 mg (38 %)

LC-MS (Methode 6): $R_t = 4.14$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 291$ ($M+NH_4$)⁺

Beispiel XXIII

4-(1-Benzofuran-4-yloxy)-3-fluorphenylamin



5

150 mg (0.55 mmol) 4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1-benzofuran (aus Beispiel XXII) werden in 5 ml Ethanol/Tetrahydrofuran (1:1) unter Argon vorgelegt, es wird Platin(IV)oxid zugegeben und 2 Stunden bei Normaldruck hydriert. Die Suspension wird über Celite abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und einrotiert.

10

Ausbeute: 33 mg (25 %)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.7$ min.

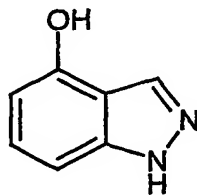
MS (ESI pos.): $m/z = 261$ ($M + NH_4$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 6.49$ (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.95 (d, 1H).

15

Beispiel XXIV

1H-Indazol-4-ol



20

500 mg (375 mmol) 1H-Indazol-4-ylamin (hergestellt gemäß *J. Chem. Soc.* 1955, 2412, 2419) werden in 10%iger Schwefelsäure bei 180°C im Autoklaven bei Eigen-
druck über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt,

mit 1N Natriumhydroxid-Lösung neutralisiert und von den Salzen abfiltriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute: 480 mg (95%)

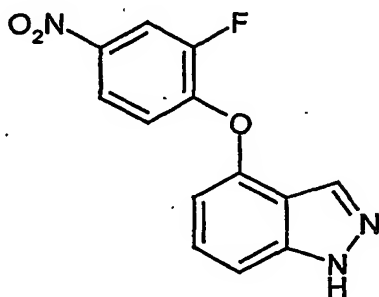
LC-MS (Methode 6): $R_t = 1.22$ min.

5 MS (ESI pos.): $m/z = 135$ (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 6.38$ (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 8.0 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 12.8 (s, 1H).

Beispiel XXV

10 4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1H-indazol



100 mg (0.75 mmol) 1H-Indazol-4-ol (aus Beispiel XXIV), werden mit 94 mg
15 (0.64 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol und 103 mg (0.75 mmol) Kaliumcarbonat in
2 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert und 5 Stunden bei 50°C gerührt.
Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und 2x mit Ethylacetat
extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat ge-
trocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels
20 präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 78 mg (38 %)

LC-MS (Methode 6): $R_t = 3.5$ min.

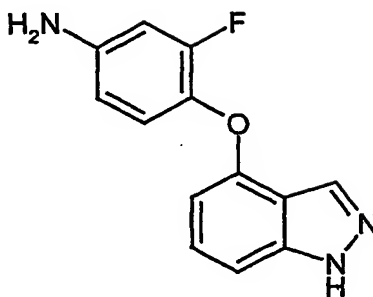
MS (ESI pos.): $m/z = 274$ (M+H)⁺

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 6.79$ (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.36 (dd, 1H), 13.39 (s, 1H).

- 73 -

Beispiel XXVI

3-Fluor-4-(1H-indazol-4-yloxy)anilin



5

60 mg (0.22 mmol) 4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1H-indazol (aus Beispiel XXV) werden in 5 ml Ethanol/Tetrahydrofuran (1:1) unter Argon vorlegt, 9.97 mg (0.04 mmol) Platin(IV)oxid werden zugeben und 2 Stunden bei Normaldruck hydriert. Die Suspension wird über Celite abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und im Vakuum eingeengt.

10

Ausbeute: 50 mg (94 %)

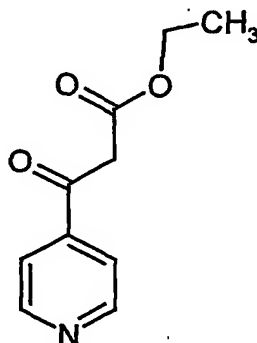
LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.9$ min.MS (ESI pos.): $m/z = 244$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 5.36$ (s, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 7.0 (t, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 13.13 (s, 1H).

15

Beispiel XXVII

3-Oxo-3-(4-pyridinyl)propansäureethylester



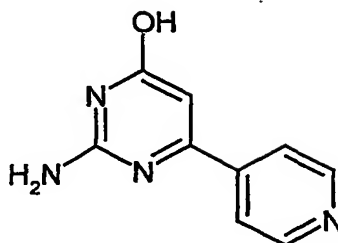
20

25 g (203 mmol) Isonicotinsäure, 35.12 g (243.7 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,6-dion und 49.6 g (406 mmol) 4-Dimethylaminopyridin werden in 300 ml Dichlormethan vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Es wird eine 1N Lösung von 46.1 g (223.4 mmol) 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid in Dichlormethan zugetropft. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 1200 ml Ethanol gelöst und mit einer Lösung aus 96.6 g (507.7 mmol) p-Toluolsulfonsäure-monohydrat in 300 ml Ethanol versetzt und eine Stunde unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Ethanol im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 1000 ml Ethylacetat und 900 ml Wasser aufgenommen und in der Hitze gelöst. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 600 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgel-Fritte mit Dichlormethan-Methanol 10:1 filtriert. Da die wässrige Phase noch Produkt enthält, wird diese mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgel-Fritte mit Dichlormethan-Methanol 10:1 filtriert. Insgesamt erhält man 25.9 g (42 % d. Th.) Produkt.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.40$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 194$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.17$ (t, 3H), 4.12 (q, 2H), 4.25 (s, 2H), 7.82 (dd, 2H), 8.83 (dd, 2H).

Beispiel XXVIII**2-Amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinol**

5

25 g (81.52 mmol) der Verbindung (aus Beispiel XXVII) und 13.22 g (73.37 mmol) Guanidiniumcarbonat werden in 250 ml Ethanol gelöst, mit 2.5 ml (29.76 mmol) konzentrierter Salzsäure versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Der Feststoff wird mit 250 ml 1N Natriumhydroxidlösung versetzt und 2 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit konzentrierter Essigsäure sauer gestellt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 12.52 g (82 % d. Th.) Produkt.

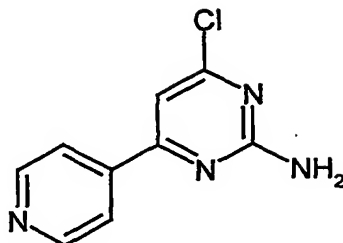
10

15

LC-MS (Methode 4): $R_t = 0.30$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 189$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.23$ (s, 1H), 6.89 (br.s, 2H), 7.86 (dd, 2H), 8.64 (dd, 2H).

Beispiel XXIX**4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin**

5

32 g (170.04 mmol) der Verbindung (aus Beispiel XXVIII) werden in 87.1 ml (0.93 mmol) Phosphorylchlorid gelöst. Es werden 2.80 ml (22.11 mmol) N,N-Dimethylanilin langsam zugetropft und eine Stunde bei 100°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Phosphorylchlorid wird im Vakuum abrotiert. Der Rückstand wird mit Wasser-Dichlormethan 9:1 versetzt und für 5 Minuten aufgekocht. Dann wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, das Produkt abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

10

Ausbeute: 18.8 g (48 %)

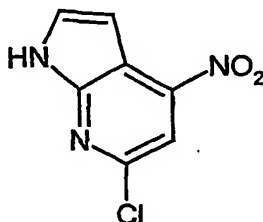
15

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.08$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 207$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.31$ (br.s, 2H), 7.38 (s, 1H), 8.00 (dd, 2H), 8.74 (dd, 2H).

20

Beispiel XXX**6-Chlor-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin**

5.00 g (27.9 mmol) 4-Nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid (aus Beispiel XVI) und 11.8 ml (55.8 mmol) Hexamethyldisilazan werden in 290 ml THF unter Argon-Atmosphäre vorgelegt. 10.8 ml (139.6 mmol) Chlorameisensäuremethylester werden bei RT zugegeben. Die Lösung wird über Nacht unter RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über eine Kieselgelkartusche filtriert und mit DCM/Methanol 10:1 nachgewaschen.

Ausbeute: 2.8 g (70 %)

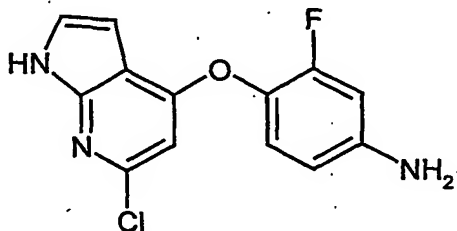
LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.74$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 198$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 7.00$ (mc, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.00 (t, 1H), 12.79 (s, 1H).

Beispiel XXXI

{4-[(6-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}amin



4-Amino-2-fluorphenol (0.77 g, 6.07 mmol) wird in DMF gelöst. Kalium-tert-butylat (0.68 g, 6.07 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden nacheinander gepulvertes Kaliumcarbonat (0.35 g, 2.53 mmol) und 1 g (5.06 mmol) 6-Chlor-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (aus Beispiel XXX) dazugegeben. Das Gemisch wird 12 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird es mit Essigsäureethylester (200 ml) verdünnt. Die Suspension wird über Celite® abgesaugt und mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Die Lösung wird nacheinander mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über wasserfreies

- 78 -

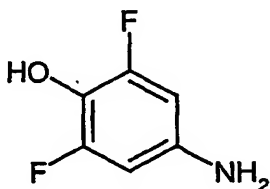
Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulen-
chromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Eluens: DCM : Aceton = 5 : 1). Man erhält
0.95 g (67 % d. Th.) Produkt.

LC-MS (Methode 16): $R_t = 1.99$ min.

5 MS (ESIpos): $m/z = 278$ (M+H)⁺

Beispiel XXXII

4-Amino-2,6-difluorphenol



10

1.00 g (5.71 mmol) 2,6-Difluor-4-nitrophenol (hergestellt durch Nitrierung von 2,6-
Difluorphenol nach Kirk, K.L.; *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1253-1256) werden in
35 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 80 mg Palladium auf Kohle (10%) hinzu und
hydriert 1.5 Stunden unter normalem Druck. Unter Eisbadkühlung werden 2 ml konz.
15 Salzsäure zugetropft. Man filtriert vom Katalysator ab und entfernt das Lösungs-
mittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether und wenig Methanol
suspendiert. Man saugt ab und wäscht mit Diethylether nach und erhält die
Titelverbindung (Qiu, Jian; Stevenson, Scott H.; O'Beirne, Michael J.; Silverman,
Richard B.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (2), 329 – 332) als Hydrochlorid.

20 Ausbeute: 939 mg (91 %)

LC-MS (Methode 9): $R_t = 0.29$ min.

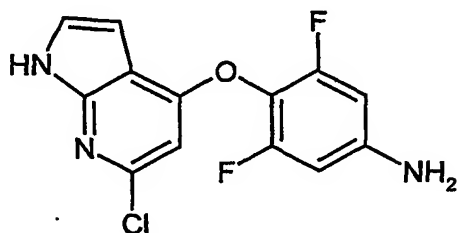
MS (ESI pos.): $m/z = 146$ (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 6.89$ (mc, 2H), 4.5-9.0 (br. s, 3H), 10.1 (br. s,
1H).

25

Beispiel XXXIII

{4-[(6-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorphenyl}amin



5

664 mg (3.36 mmol) 6-Chlor-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (aus Beispiel XXX),
1.39 g (10.1 mmol) pulverisiertes Kaliumcarbonat und 877 mg (5.04 mmol) Natrium-
dithionit werden in 10 ml DMSO suspendiert. Die Mischung wird entgast, und
915 mg (5.04 mmol) 4-Amino-2,6-difluorphenol-Hydrochlorid (aus Beispiel XXXII)
werden zugesetzt. Man erhitzt 4 Stunden auf 120°C. Nach Zugabe von Essigsäure-
ethylester wird über Celite abgesaugt und mit Essigsäureethylester nachgewaschen.
Das Filtrat wird dreimal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit ges.
Natriumchloridlösung geschüttelt. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das
Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie
gereinigt (Kieselgel 60, Eluens: DCM : Methanol = 50 : 1).

15

Ausbeute: 356 mg (36 %)

HPLC (Methode 7): $R_t = 4.12$ min.

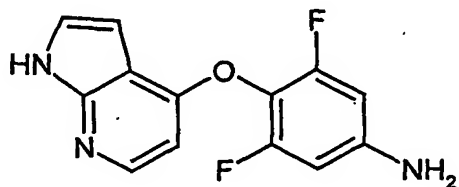
MS (ESI pos.): $m/z = 296$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 5.84$ (s, 2H), 6.28 (mc, 1H), 6.38 – 6.41 (m,
3H), 7.42 (mc, 1H), 12.02 (s, 1H).

20

Beispiel XXXIV

[3,5-Difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin



5

Analog Beispiel XIX (Alternativmethode) wird die Titelverbindung durch katalytische Hydrierung von 408 mg (1.38 mmol) {4-[(6-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorphenyl}amin (aus Beispiel XXXIII) gewonnen.

Ausbeute: 360 mg (100 %)

10

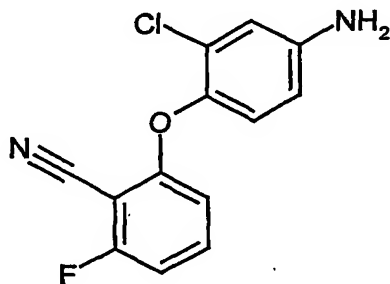
LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.19$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 262$ (M+H)⁺

Beispiel XXXV

2-(4-Amino-2-chlorphenoxy)-6-fluorbenzonitril

15



1.00 g (7.19 mmol) 2,6-Difluorbenzonitril werden in 10 ml Acetonitril vorgelegt. Man setzt 1.99 g (14.4 mmol) Kaliumcarbonat und 1.03 g (7.19 mmol) 3-Chlor-4-hydroxyanilin hinzu und erwärmt 45 min. auf Rückfluss. Man filtriert und wäscht mit Essigsäureethylester und DCM nach. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Gradientensäule: Eluens: DCM : Petrolether = 2 : 1, dann DCM).

20

Ausbeute: 1.13 g (60 %)

HPLC (Methode 7): $R_t = 4.04$ min.

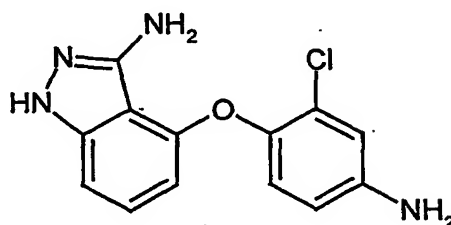
MS (DCI): $m/z = 280$ ($M+NH_4$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 5.53$ (br. s, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.65 (dt, 1H).

5

Beispiel XXXVI

4-(4-Amino-2-chlorphenoxy)-1H-indazol-3-amin



10 60 mg (0.23 mmol) 2-(4-Amino-2-chlorphenoxy)-6-fluorbenzonitril (aus Beispiel XXXV) werden mit 17 mg (0.34 mmol) Hydrazinhydrat in 0.2 ml 1-Butanol im Druckgefäß über Nacht auf 120°C erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, mit DCM suspendiert und abgesaugt.

Ausbeute: 47 mg (73 %)

15 HPLC (Methode 7): $R_t = 3.05$ min.

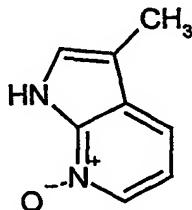
MS (ESI pos.): $m/z = 275$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 5.03$ (br. s, 2H), 5.37 (br. s, 2H), 5.78 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.96 – 7.05 (m, 2H), 11.52 (br. s, 1H).

20

Beispiel XXXVII

3-Methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid



Analog zu Beispiel XV wird die Titelverbindung durch Oxidation von 11 g (54.1 mmol) 3-Methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (Hands, D.; Bishop, B.; Cameron, M.; Edwards, T.S.; Cottrell, I.F.; Wright, S.H.B.; *Synthesis* 1996 (7), 877-882) mit 24.2 g (108.2 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure gewonnen.

5 Ausbeute: 5.4 g (67 %)

LC-MS (Methode 13): $R_t = 1.19$ min.

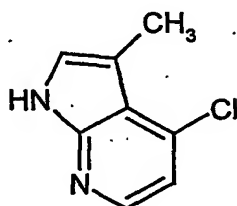
MS (ESI pos.): $m/z = 149$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 2.25$ (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 12.06 (s, 1H).

10

Beispiel XXXVIII

4-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin



15

1.00 g (6.75 mmol) 3-Methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid (aus Beispiel XXXVII) werden in 5 ml Phosphorylchlorid suspendiert. Dann werden 2 ml Chloroform dazugegeben und das Gemisch wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen und gießt auf Essigsäureethylester/Eiswasser. Anschließend gibt man festes Natriumcarbonat dazu. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester gewaschen. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Eluens: Cyclohexan : Methanol = 4 : 1).

20

25

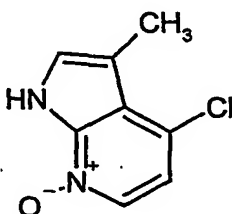
Ausbeute: 200 mg (18 %)

LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.05$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ = 2.41 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 12.44 (s, 1H).

Beispiel XXXIX

5 4-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid



10 Analog zu Beispiel XV wird die Titelverbindung durch Oxidation von 898 mg (5.39 mmol) 4-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (aus Beispiel XXXVIII) mit 2.42 g (10.78 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure gewonnen.

Ausbeute: 688 mg (70 %)

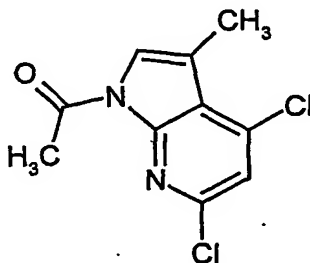
LC-MS (Methode 13): R_t = 1.75 min.

MS (ESI pos.): m/z = 183 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ = 2.41 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 12.44 (s, 1H).

Beispiel XL

20 1-Acetyl-4,6-dichlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin



Analog zu Beispiel XXX wird die Titelverbindung aus 688 mg (3.77 mmol) 4-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid (aus Beispiel XXXIX) und 1.78 g (18.84 mmol) Chlorameisensäuremethylester und 0.61 g (3.77 mmol) Hexamethyldisilazan gewonnen.

5 Ausbeute: 420 mg (22 %)

LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.44$ min.

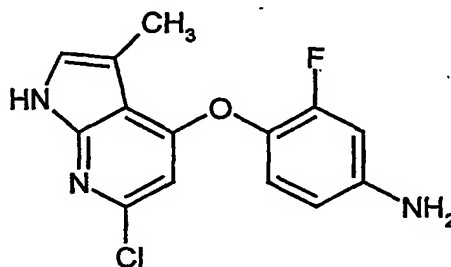
MS (ESI pos.): $m/z = 259$ (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 3.99$ (s, 3H), 2.40 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.77 (d, 1H).

10

Beispiel XLI

{4-[(6-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}amin



15 300 mg (1.16 mmol) 1-Acetyl-4,6-dichlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (aus Beispiel XL) und 320 mg (2.32 mmol) pulverisiertes Kaliumcarbonat werden in 9 ml DMSO suspendiert. Die Mischung wird entgast und 442 mg (3.48 mmol) 4-Amino-2-fluorphenol werden zugesetzt. Man erhitzt 4 Stunden auf 120°C. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wird über Celite abgesaugt und mit Essigsäureethylester nach-

20 gewaschen. Das Filtrat wird dreimal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit ges. Natriumchloridlösung geschüttelt. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Eluens: DCM : Methanol = 50 : 1).

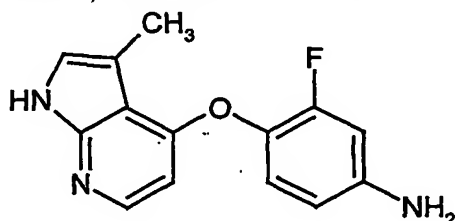
Ausbeute: 142 mg (42 %)

25 LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.32$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 292$ (M+H)⁺

Beispiel XLII

{3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}amin



5

Analog zu Beispiel XIX (Alternativmethode) wird die Titelverbindung durch katalytische Hydrierung von 142 mg (0.49 mmol) {4-[(6-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}amin (aus Beispiel XLI) gewonnen.

Ausbeute: 125 mg (100 %)

10 LC-MS (Methode 13): $R_t = 1.58$ min.

Analog zu Beispiel XLVII wird hergestellt:

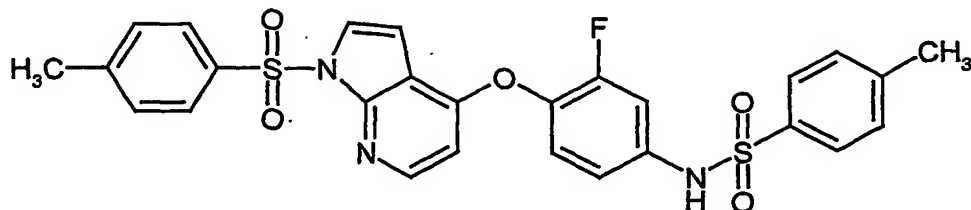
Bsp.-Nr.	Struktur	MS	HPLC, LC-MS
XLIII		MS (ESI pos.): $m/z = 251$ ($M+H$) ⁺	LC-MS (Methode 9): $R_t = 2.92$ min.

15

Beispiel XLIV

N-[3-Fluor-4-({1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-4-methylphenylsulfonamid

- 86 -



147 mg (0.60 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIX werden in 10 ml THF gelöst, mit 48 mg (1.21 mmol) Natriumhydrid (in THF) versetzt und anschließend eine Stunde bei RT gerührt. Dann werden 242 mg (1.27 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid dazugegeben und die Reaktionslösung für eine Stunde bei 60°C weitergerührt. Die Suspension wird über Celite filtriert und mit THF und etwas DCM/Methanol 10:1 nachgewaschen und einrotiert. Der Kolbenrückstand wird in DMSO aufgenommen und mittels einer RP-HPLC-Chromatographie (Gradient: Acetonitril/Wasser) gereinigt.

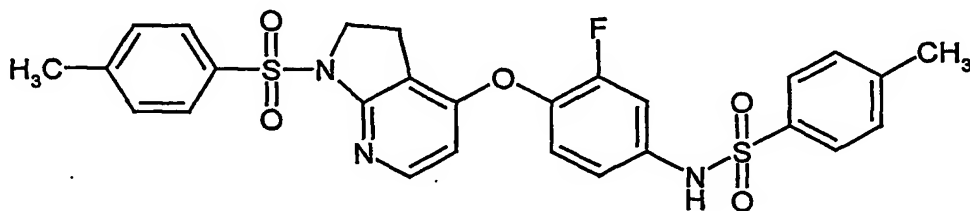
Ausbeute: 94 mg (28 %)

LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.72$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 2.35$ (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 6.49-6.52 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.69 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

Beispiel XLV

N-[3-Fluor-4-({1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-4-methylphenylsulfonamid



50 mg (0.09 mmol) N-[3-Fluor-4-({1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-4-methylphenylsulfonamid (aus Beispiel XLIV) werden

in 30 ml Methanol gelöst und 48.2 mg (0.05 mmol) 10% Palladium auf Aktivkohle hinzugefügt. Das Gemisch wird über Nacht unter 3.5 bar Wasserstoff-Druck hydriert. Das Palladium wird anschließend über Kieselgur abgesaugt, mit Ethanol nachgewaschen und das Filtrat eingeeengt.

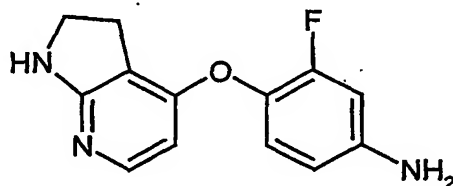
5 Ausbeute: 48 mg (95 %)

LC-MS (Methode 9): $R_t = 3.35$ min.

Beispiel XLVI

[4-(2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-3-fluorphenyl]amin

10



50 mg (0.09 mmol) N-[3-Fluor-4-({1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-4-methylphenylsulfonamid (aus

15 Beispiel XLV) werden in 1.00 ml Schwefelsäure (95%) gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird unter Eiskühlung mit 20%iger Natronlauge-Lösung neutralisiert und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

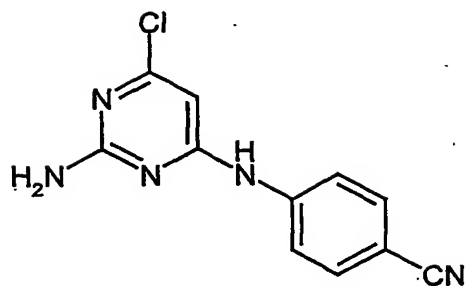
Ausbeute: 20 mg (91 %)

20 LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.22$ min.

Beispiel XLVII

4-[(2-Amino-6-chlorpyrimidin-4-yl)amino]benzonitril

- 88 -



300 mg (1.83 mmol) 2-Amino-4,6-dichloropyrimidin und 216 mg (1.83 mmol) 4-Aminobenzonitril werden in 6 ml Wasser suspendiert. Dazu gibt man
5 180 µl konzentrierte Salzsäure und lässt über Nacht bei 100°C rühren. Der Niederschlag wird abgesaugt.

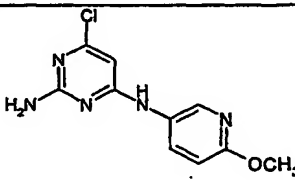
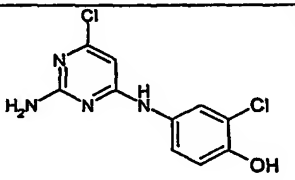
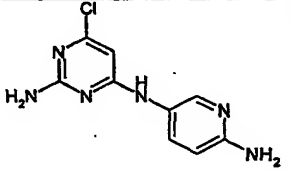
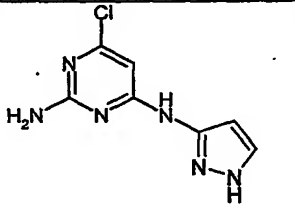
Ausbeute: 450 mg (96 %)

LC-MS (Methode 9): $R_t = 2.39$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 246$ ($M+H$)⁺

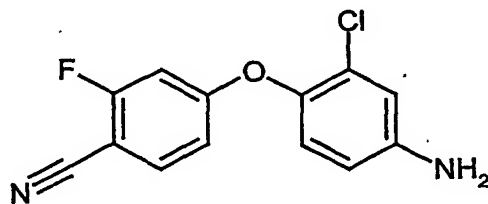
10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 4.98$ (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 7.69 - 7.99 (m, 4H), 9.99 (s, 1H).

Analog zu Beispiel XLVII werden hergestellt:

Bsp.-Nr.	Struktur	MS	HPLC, LC-MS
XLVIII			LC-MS (Methode 9): $R_t = 2.09$ min.
XLIX		MS (ESI pos.): $m/z = 272$ (M+H) ⁺	LC-MS (Methode 16): $R_t = 1.66$ min.
L		MS (ESI pos.): $m/z = 238$ (M+H) ⁺	LC-MS (Methode 16): $R_t = 0.95$ min.
LI		MS (ESI pos.): $m/z = 211$ (M+H) ⁺	LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.10$ min

Beispiel LII

5 4-(4-Amino-2-chlorphenoxy)-2-fluorbenzönnitril



2.00 g (14.4 mmol) 2,4-Difluorbenzönnitril, 2.06 g (14.4 mmol) 3-Chlor-4-hydroxyanilin und 3.97 g (28.8 mmol) Kaliumcarbonat werden in 20 ml Acetonitril eine

Stunde auf RF erhitzt. Man setzt Essigsäureethylester zu, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man reinigt durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60) und erhält das Produkt, bei dem es sich um eine Regioisomerenmischung im Verhältnis 62:38 handelt.

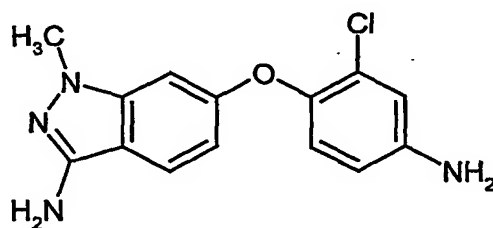
5 Ausbeute: 2.55 g (68 %)

HPLC (Methode 7): $R_t = 3.90$ min (Hauptisomer), 4.01 min (Minderisomer).

MS (ESI pos.): $m/z = 263$ (M+H)⁺

Beispiel LIII

10 6-(4-Amino-2-chlorphenoxy)-1-methyl-1H-indazol-3-amin



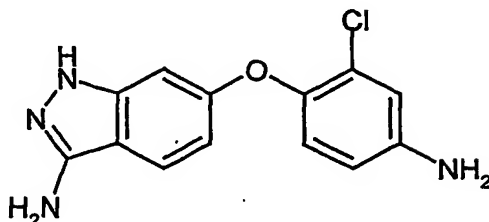
15 1.00 g (3.81 mmol) 4-(4-Amino-2-chlorphenoxy)-2-fluorbenzonitril (verunreinigt mit seinem Regioisomer; aus Beispiel LII) werden mit 1.05 g (22.8 mmol) Methylhydrazin in 4 ml 1-Butanol 5 Stunden auf RF erhitzt. Man entfernt flüchtige Bestandteile im Vakuum und reinigt den Rückstand durch präparative HPLC.

Ausbeute: 496 mg (45 %)

HPLC (Methode 7): $R_t = 3.26$ min.

20 MS (ESI pos.): $m/z = 289$ (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 3.57$ (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.47 – 6.59 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.58 (m, 1H).

Beispiel LIV**6-(4-Amino-2-chlorphenoxy)-1H-indazol-3-amin**

5

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel LIII aus 2.3 g (8.76 mmol) 4-(4-Amino-2-chlorphenoxy)-2-fluorbenzonitril (aus Beispiel LII) und Hydrazinhydrat synthetisiert.

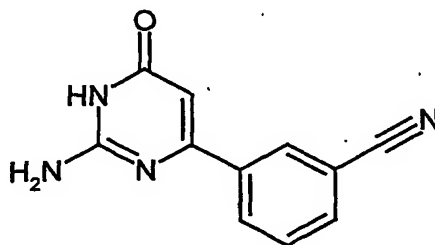
Ausbeute: 750 mg (31 %)

10 HPLC (Methode 7): $R_t = 3.24$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 275$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 5.29$ (br. s, 2H), 5.35 (br. s, 2H), 6.30 (d, 1H), 6.53 – 6.62 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 11.06 (s, 1H).

15

Beispiel LV**3-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-4-yl)benzonitril**

20

12.0 g (49.8 mmol) 3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropansäureethylester (Fevig, John M. et al.; *Bioorg.Med.Chem.Lett.* 2001, 11 (5), 641 – 646) werden in 110 ml Ethanol gelöst. Man fügt 5.39 g (29.9 mmol) Guanidiniumcarbonat und 0.95 ml konz. Salzsäure hinzu und erhitzt über Nacht auf RF. Man läßt abkühlen, saugt die

ausgefallenen Kristalle ab und wäscht mit Ethanol nach. Man erhält die Titelverbindung.

Ausbeute: 8.02 g (76 %)

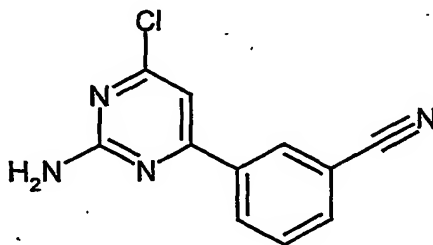
HPLC (Methode 7): $R_t = 2.99$ min.

5. MS (ESI pos.): $m/z = 213$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 6.27$ (s, 1H), 6.71 (br. s, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.96 (s, 1H).

Beispiel LVI

10 3-(2-Amino-6-chlorpyrimidin-4-yl)benzonitril



15 2.00 g (9.42 mmol) 3-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-4-yl)benzonitril (aus Beispiel LV) werden in 10 ml Phosphorylchlorid suspendiert. Man tropft 180 mg (1.23 mmol) N,N-Diethylanilin innerhalb einer Stunde zu und heizt innerhalb einer weiteren Stunde auf 115°C. Dann wird für eine Stunde auf RF erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen und gießt auf Eiswasser. Man extrahiert zweimal mit Essigsäureethyl-
20 ester und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in Wasser suspendiert. Man neutralisiert die Lösung unter Eiskühlung durch Zugabe konz. Natriumhydroxidlösung. Man setzt gesättigte Natriumcarbonatlösung zu und rührt über Nacht bei RT. Man saugt den Niederschlag ab und wäscht mit Wasser nach. Man erhält die Titelverbindung.

Ausbeute: 1.58 g (73 %)

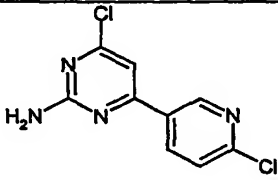
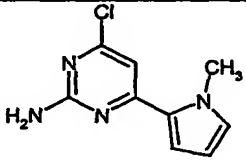
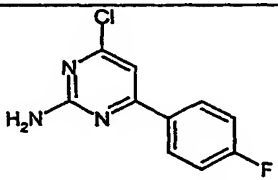
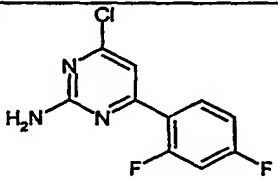
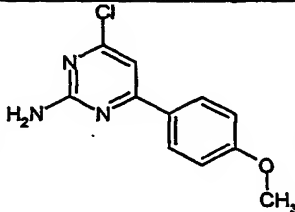
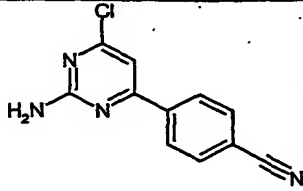
25 LC-MS (Methode 9): $R_t = 2.54$ min.

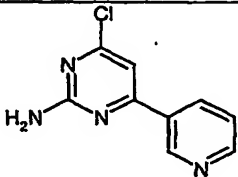
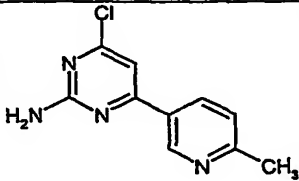
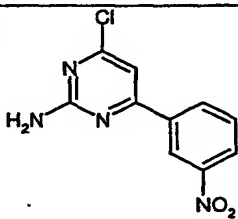
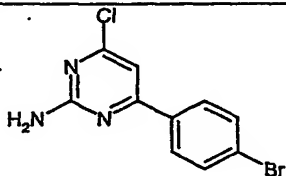
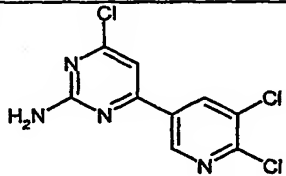
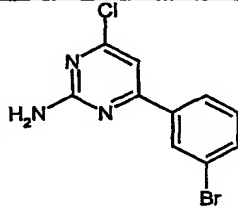
MS (ESI pos.): $m/z = 231$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 7.27 (br. s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.73 (t, 1H), 8.00 (dt, 1H), 8.42 (dt, 1H), 8.53 (t, 1H).

Analog zu Beispiel LVI werden hergestellt:

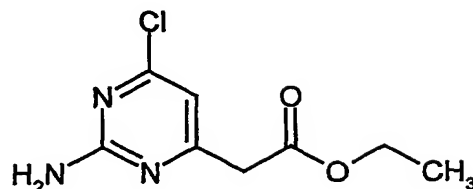
5

Bsp.-Nr.	Struktur	MS	HPLC, LC-MS
LVII		MS (ESI pos.): m/z = 241 (M+H) $^+$	LC-MS (Methode 10): R_t = 2.98 min.
LVIII		MS (ESI pos.): m/z = 209 (M+H) $^+$	LC-MS (Methode 16): R_t = 2.02 min.
LIX		MS (ESI pos.): m/z = 223 (M+H) $^+$	LC-MS (Methode 8): R_t = 3.52 min.
LX		MS (ESI pos.): m/z = 242 (M+H) $^+$	HPLC (Methode 7): R_t = 4.38 min.
LXI		MS (ESI pos.): m/z = 236 (M+H) $^+$	LC-MS (Methode 10): R_t = 2.80 min.
LXII		MS (ESI pos.): m/z = 231 (M+H) $^+$	LC-MS (Methode 9): R_t = 2.54 min.

Bsp.-Nr.	Struktur	MS	HPLC, LC-MS
LXIII		MS (ESI pos.): $m/z = 207$ (M+H) ⁺	LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.12$ min.
LXIV		MS (ESI pos.): $m/z = 221$ (M+H) ⁺	LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.15$ min.
LXV		MS (ESI pos.): $m/z = 251$ (M+H) ⁺	LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.40$ min.
LXVI		MS (ESI pos.): $m/z = 284$ (M+H) ⁺	LC-MS (Methode 10): $R_t = 3.60$ min.
LXVII		MS (ESI pos.): $m/z = 275$ (M+H) ⁺	LC-MS (Methode 18): $R_t = 3.48$ min.
LXVIII		MS (ESI pos.): $m/z = 284$ (M+H) ⁺	LC-MS (Methode 9): $R_t = 4.21$ min.

Beispiel LXIX

Ethyl-(2-amino-6-chlorpyrimidin-4-yl)acetat



5

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel LVI in zwei Stufen aus 3-Diethyl-3-oxopentandioat synthetisiert.

Ausbeute: 394 mg (32 %)

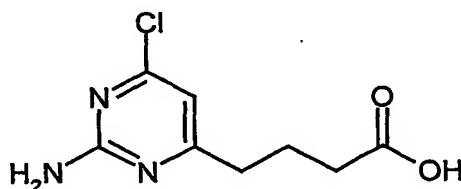
LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.62$ min.

10 MS (ESI pos.): $m/z = 216$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 1.18$ (t, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.11 (s, 2H).

Beispiel LXX

15 4-(2-Amino-6-chlorpyrimidin-4-yl)buttersäure



20

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel LVI in zwei Stufen aus 3-Oxoheptandisäurediethylester synthetisiert. Dabei wird während der zweiten Reaktionsstufe der Ester zur Carbonsäure hydrolysiert.

Ausbeute: 394 mg (32 %)

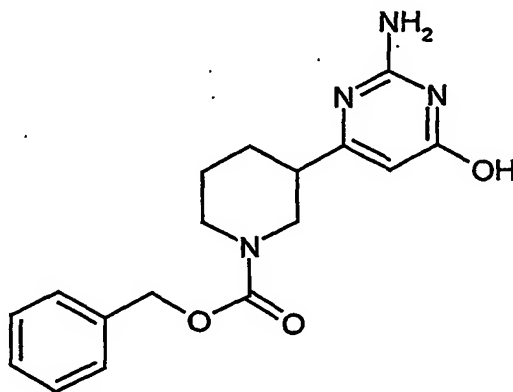
LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.46$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 216$ ($M+H$)⁺

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1.83 (tt, 2H), 2.23 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 12.08 (br. s, 1H).

Beispiel LXXI

5 Benzyl-3-(2-amino-6-hydroxypyrimidin-4-yl)piperidin-1-carboxylat



2 g (7.59 mmol) Piperidin-1,3-dicarbonsäure-1-benzylester, 1.31 g (9.11 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,6-dion und 1.85 g (15.19 mmol) 4-Dimethylaminopyridin
10 werden in 12 ml Dichlormethan vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Dazu werden 1.60 g (8.35 mmol) (3-Dimethylamino-propyl)-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid gegeben. Es wird 1 Stunde bei 0°C und dann 18 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt, es wird nacheinander
15 mit Wasser (20 ml), 1N Salzsäure (30 ml), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 ml) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand (1.2 g) wird in 30 ml Ethanol gelöst und mit 0.13 ml (0.61 mmol) 37%iger Salzsäure versetzt und eine Stunde
20 unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen werden 0.59 g (3.18 mmol) Guanidiniumcarbonat zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird 18 Stunden bei Rückfluss (Ölbadtemperatur 93°C) nachgerührt. Die Lösung wird eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan-Methanol 20:1 gereinigt. Man erhält 0.68 g (27 % d. Th.) Produkt.

- 97 -

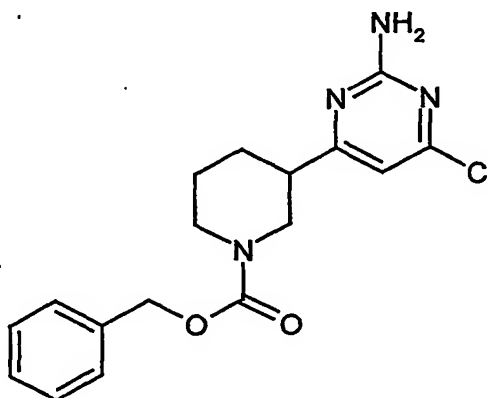
HPLC (Methode 7): $R_t = 3.77$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 329$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.29$ (m, 2H), 1.76 (dd, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 7.35 (m, 5H), 10.65 (s, 1H).

Beispiel LXXII

Benzyl-3-(2-amino-6-chlorpyrimidin-4-yl)piperidin-1-carboxylat



4.14 g (12.60 mmol) Benzyl-3-(2-amino-6-hydroxypyrimidin-4-yl)piperidin-1-carboxylat (aus Beispiel LXXI) werden in 150 ml Acetonitril suspendiert. Dazu werden nacheinander 3.29 ml (18.91 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 0.57 g (2.52 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid gegeben. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt. 4.7 ml (50.43 mmol) Phosphorylchlorid werden dann bei 0°C langsam zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur 18 Stunden nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung auf 0°C gekühlt und vorsichtig auf Eiswasser (150 ml) getropft. Die wässrige Suspension wird mit einer 45%igen Natriumhydroxidlösung neutralisiert und dreimal mit Ethylacetat (jeweils 70 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan-Methanol 30:1 gereinigt. Man erhält 2.80 g (64 % d. Th.) Produkt.

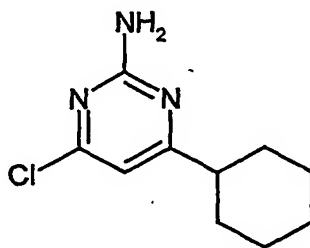
HPLC (Methode 7): $R_t = 4.30$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 347$ ($M+H$)⁺

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.44 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 4.04 (dd, 2H), 5.09 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.35 (m, 5H).

5 **Beispiel LXXIII**

Ethyl-(2-amino-6-chlorpyrimidin-4-yl)acetat



10 Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel LXXI in zwei Stufen aus Cyclohexancarbonsäure synthetisiert.

Ausbeute: 100 mg (44 %)

LC-MS (Methode 16): R_t = 2.27 min.

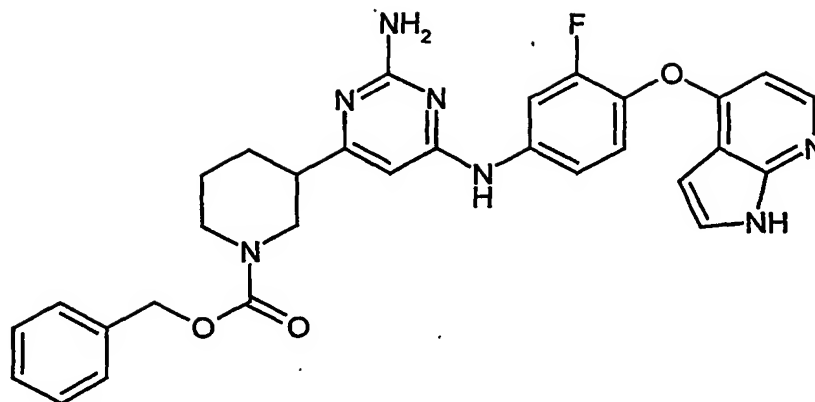
MS (ESI pos.): m/z = 212 ($M+H$) $^+$

15 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ = 1.35 (m, 5H), 1.75 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

Beispiel LXXIV

Benzyl-3-(2-amino-6-{{[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino}-pyrimidin-4-yl})piperidin-1-carboxylat

20



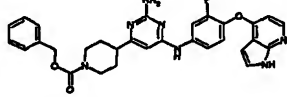
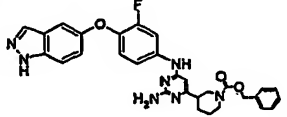
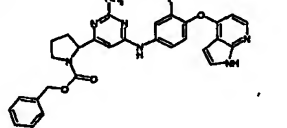
1.05 g (2.89 mmol) Benzyloxycarbonyl-3-(2-amino-6-chlorpyrimidin-4-yl)piperidin-1-carboxylat
(aus Beispiel LXXII) und 0.75 g (2.89 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-
5 4-yloxy)phenyl]-amin (aus Beispiel XIX) werden in 35 ml Wasser und 4 ml Ethanol
suspendiert. Dazu werden 0.29 ml (3.47 mmol) 37%ige Salzsäure gegeben. Das
Gemisch wird bei 100°C 18 Stunden nachgerührt. Nach dem Abkühlen wird es mit
einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und dreimal
10 mit Ethylacetat (jeweils 30 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über wasser-
freiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über einer
Kieselgelsäule mit Dichlormethan-Methanol 20:1 gereinigt. Man erhält 1.38 g
(86 % d. Th.) Produkt.

HPLC (Methode 7): $R_t = 4.23$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 554$ ($M+H$)⁺

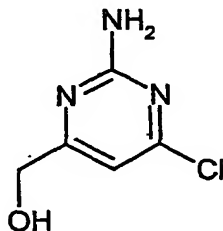
15 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.55$ (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.54
(m, 1H), 2.85 (m, 2H), 4.10 (dd, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.35
(m, 3H), 7.27 (t, 1H), 7.36 (m, 7H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 9.42 (s, 1H), 11.08
(s, 1H) .

Analog zu Beispiel LXXIV werden hergestellt:

Bsp.-Nr.	Struktur	MS	HPLC, LC-MS
LXXV		MS (ESI pos.): $m/z = 554 (M+H)^+$	HPLC (Methode 11): $R_t = 4.14 \text{ min.}$
LXXVI		MS (ESI pos.): $m/z = 554 (M+H)^+$	LC-MS (Methode 15): $R_t = 1.49 \text{ min.}$
LXXVII		MS (ESI pos.): $m/z = 209 (M+H)^+$	LC-MS (Methode 16): $R_t = 2.02 \text{ min.}$

Beispiel LXXVIII

5 (2-Amino-6-chlorpyrimidin-4-yl)methanol



10.5 g (55.97 mmol) Methyl-2-amino-6-chlorpyrimidin-4-carboxylat (hergestellt
 10 nach G. Doyle Daves, Fred Baiocchi, Roland K. Robins, and C. C. Cheng, *J. Org. Chem.*, 26 (1961), 2755-2763) werden in 450 ml Ethanol vorgelegt. Dazu werden
 21.17 g (559.74 mmol) Natriumborhydrid gegeben und das Gemisch wird 2 Stunden
 bei Raumtemperatur gerührt. 500 ml Ethylacetat und 500 ml Wasser werden zuge-
 15 geben und die Lösung wird 30 Minuten nachgerührt. Die Phasen werden getrennt und
 die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (jeweils 100 ml) extrahiert. Die
 vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-
 Lösung gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.
 Man erhält 7.21 g (85 % d. Th.) Produkt.

LC-MS (Methode 13): $R_t = 0.58$ min.

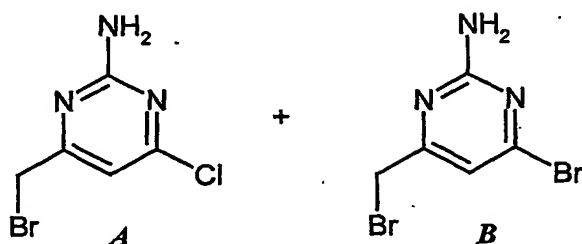
MS (ESIpos): $m/z = 160$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.31 (d, 2H), 5.49 (t, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.05 (s, 2H).

5

Beispiel LXXIX

4-(Brommethyl)-6-chlorpyrimidin-2-amin und 4-(Brommethyl)-6-brompyrimidin-2-amin



0.55 g (3.49 mmol) (2-Amino-6-chlorpyrimidin-4-yl)methanol (aus Beispiel LXXVIII) werden in 11 ml THF vorgelegt. Dazu werden 0.73 ml (7.67 mmol) Phosphortribromid gegeben und das Gemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 20 ml Ethylacetat und 20 ml Eiswasser werden zugegeben und die Lösung wird 30 Minuten nachgerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (jeweils 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 0.55 g (62 % d. Th.) eines Gemisches aus A und B (8:1).

LC-MS (Methode 14): $R_t = 1.74$ min und 1.83 min.

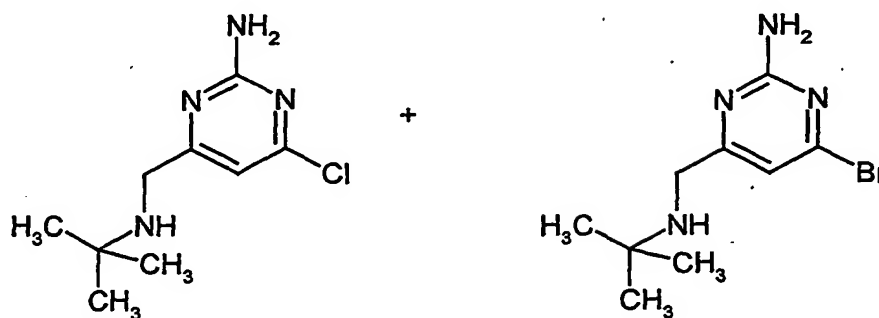
MS (ESIpos): $m/z = 224$ und $268 (M+H)^+$

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.34 (d, 0.7 H), 4.37 (d, 1.3 H), 6.81 (s, 0.7 H), 6.94 (s, 0.3 H), 7.28 (s, 2H).

25

Beispiel LXXX

4-[(*tert*-Butylamino)methyl]-6-chlorpyrimidin-2-amin und 4-[(*tert*-Butylamino)methyl]-6-brompyrimidin-2-amin

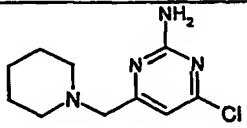
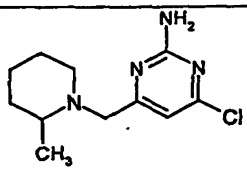
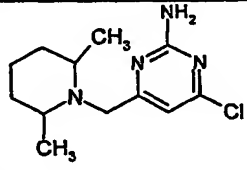
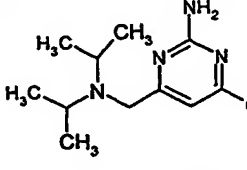
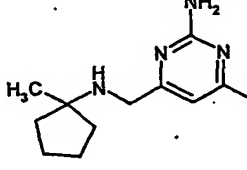
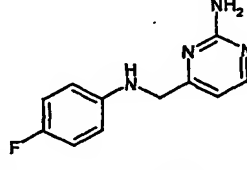
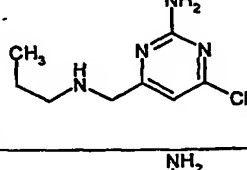
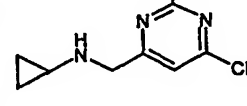


0.1 g (0.45 mmol) des Gemisches aus 4-(Brommethyl)-6-chlorpyrimidin-2-amin und 4-(Brommethyl)-6-brompyrimidin-2-amin (aus Beispiel LXXIX) werden in 1 ml Dimethylformamid vorgelegt. Dazu werden 0.07 ml (0.67 mmol) *tert*-Butylamin gegeben und das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mittels einer RP-HPLC-Chromatographie (Gradient: Acetonitril/Wasser) gereinigt. Man erhält 0.063 g (65 %) Produkt.

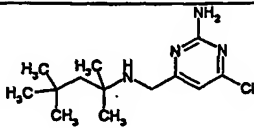
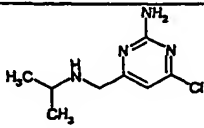
LC-MS (Methode 14): $R_t = 0.46$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 215$ und 259 ($M+H$)⁺

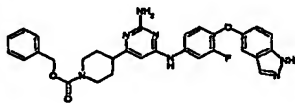
Analog zu Beispiel LXXX werden hergestellt:

Bsp.-Nr.	Struktur	MS	HPLC, LC-MS
LXXXI		MS (ESI pos.): $m/z = 227$ ($M[Cl]+H$) ⁺ , 271 ($M[Br]+H$) ⁺	LC-MS (Methode 14): $R_t = 0.35$ (Cl), 0.41 (Br) min.
LXXXII		MS (ESI pos.): $m/z = 241$ ($M[Cl]+H$) ⁺ , 285 ($M[Br]+H$) ⁺	LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.47$ min.
LXXXIII		MS (ESI pos.): $m/z = 255$ ($M[Cl]+H$) ⁺ , 299 ($M[Br]+H$) ⁺	LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.60, 0.68$ min.
LXXXIV		MS (ESI pos.): $m/z = 243$ ($M[Cl]+H$) ⁺	LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.55$ min.
LXXXV		MS (ESI pos.): $m/z = 241$ ($M[Cl]+H$) ⁺ , 285 ($M[Br]+H$) ⁺	LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.59$ min.
LXXXVI		MS (ESI pos.): $m/z = 253$ ($M[Cl]+H$) ⁺ , 297 ($M[Br]+H$) ⁺	LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.10$ (Cl), 2.15 (Br) min.
LXXXVII		MS (ESI pos.): $m/z = 201$ ($M[Cl]+H$) ⁺ , 245 ($M[Br]+H$) ⁺	LC-MS (Methode 13): $R_t = 0.27$ min.
LXXXVIII		MS (ESI pos.): $m/z = 199$ ($M[Cl]+H$) ⁺ , 243 ($M[Br]+H$) ⁺	LC-MS (Methode 14): $R_t = 0.44$ min.

- 104 -

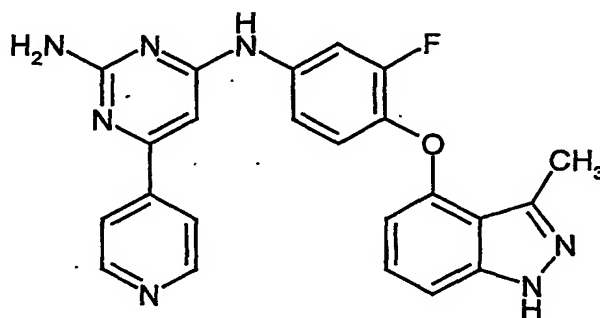
Bsp.-Nr.	Struktur	MS	HPLC, LC-MS
LXXXIX		MS (ESI pos.): $m/z = 281$ ($M[Cl]+H$) ⁺ , 315 ($M[Br]+H$) ⁺	LC-MS (Methode 15): $R_t = 1.12$ (Cl), 1.21 (Br) min.
XC		MS (ESI pos.): $m/z = 201$ ($M[Cl]+H$) ⁺ , 245 ($M[Br]+H$) ⁺	LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.51$ min.

Analog zu Beispiel LXXIV wird hergestellt:

Bsp.-Nr.	Struktur	MS	HPLC, LC-MS
XCI		MS (ESI pos.): $m/z = 554$ ($M+H$) ⁺	LC-MS (Methode 9): $R_t = 2.31$ min.

Herstellungsbeispiele:**Beispiel 1**

5 N-[2-Amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-N-{3-fluor-4-[(3-methyl-1H-indazol-4-yl)oxy]phenyl}amin



10 60 mg (0.23 mmol) 3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-indazol-4-yl)oxy]phenylamin (aus Beispiel III) werden mit 48 mg (0.23 mmol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) in 4 ml Wasser suspendiert und mit 0.02 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt, wobei sich ein brauner Niederschlag bildet. Dieser wird abfiltriert, mehrfach mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 65 mg (65% d. Th.) des Produktes als braunen Feststoff.

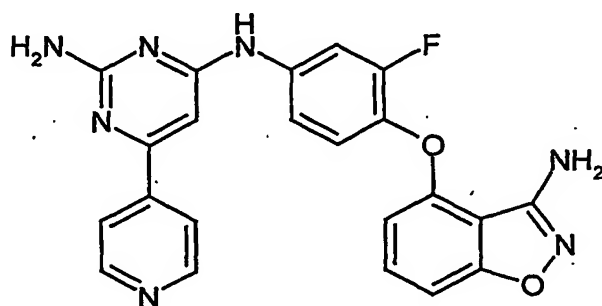
15 LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.9$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 428$ (M+H)⁺

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 2.56$ (s, 3H), 6.27 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.86 (d, 2H), 10.88 (s, 1H), 12.75 (s, 1H).

Beispiel 2

N-{4-[(3-Amino-1,2-benzisoxazol-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}-N-[2-amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]amin



5

70 mg (0.27 mmol) 4-(4-Amino-2-fluorophenoxy)-1,2-benzisoxazol-3-amin (aus Beispiel VII) werden mit 55.8 mg (0.27 mmol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) in 4 ml Wasser suspendiert und mit 0.02 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt, wobei sich ein heller Niederschlag bildet. Dieser wird abfiltriert, mehrfach mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 60 mg (52% d. Th.)

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.7$ min.

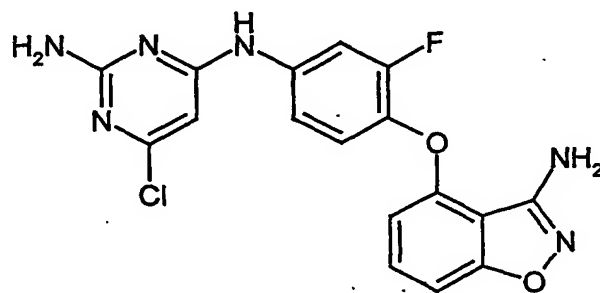
MS (ESI pos.): $m/z = 429$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 5.28$ (m, 4 H), 6.33 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.93 (d, 2H), 11.43 (s, 1H).

15

Beispiel 3

N-{4-[(3-Amino-1,2-benzisoxazol-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}-N-(2-amino-6-chlor-4-pyrimidinyl)amin



5

100 mg (0.39 mmol) 4-(4-Amino-2-fluorphenoxy)-1,2-benzisoxazol-3-amin (aus Beispiel VII) werden mit 63.3 mg (0.39 mmol) 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin in 3 ml Wasser suspendiert und mit 0.04 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Dieser wird abfiltriert, mehrfach mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

10

Ausbeute: 100 mg (67% d. Th.)

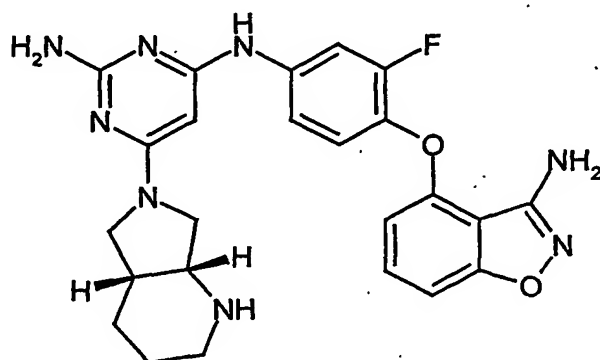
LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.38$ min.

15

MS (ESI pos.): $m/z = 387$ ($M+H$)⁺

Beispiel 4

4-[(4aR,7aR)-Octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-6-({4-[(3-amino-1,2-benzisoxazol-4-yl)oxy]-3-fluorophenyl}amino)-2-pyrimidinylamin



5

88 mg (0.23 mmol) N-{4-[(3-Amino-1,2-benzisoxazol-4-yl)oxy]-3-fluorophenyl}-N-(2-amino-6-chlor-4-pyrimidinyl)amin (aus Beispiel 3) und 114.8 mg (0.91 mmol) [(4aR,7aR)-Octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin werden mit 294.1 mg (2.28 mmol) Diisopropylethylamin in 4 ml 2-Ethylhexanol gelöst und 3 h bei 150°C gerührt. Nach Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert und mit Wasser versetzt. Man extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

15

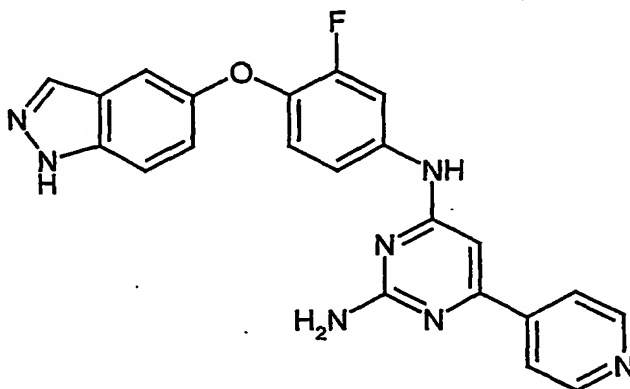
Ausbeute: 15 mg (14% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.2$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 477$ ($M+H$)⁺

Beispiel 5

N-[2-Amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)-phenyl]amin



5

600 mg (2.47 mmol) 5-(4-Amino-2-fluorophenoxy)-1H-indazol (aus Beispiel XII) werden in 100 ml Wasser suspendiert. Dazu gibt man 510 mg (2.47 mmol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) und 0.25 ml konzentrierte wässrige Chlorwasserstoffsäure und lässt über Nacht bei 100°C rühren. Zur Auf-

10 arbeitung wurde die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt und 3x mit Ethylacetat extrahiert. Der dabei anfallende Niederschlag enthält Rohprodukt und wird abgesaugt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird mit dem Niederschlag vereint und mittels präparativer HPLC gereinigt.

15

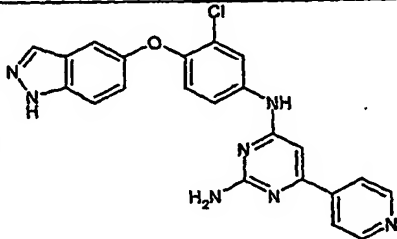
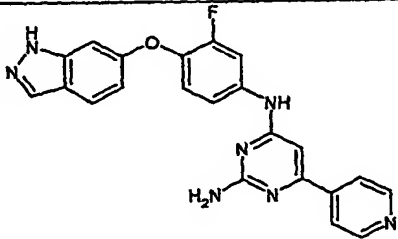
Ausbeute: 631 mg (62% d. Th.)

MS (ESI pos.): $m/z = 414 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 6.56$ (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.06 – 7.19 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.84 (dd, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.72 (dd, 2H), 9.60 (s, 1H), 13.03 – 13.12 (br. s, 1H).

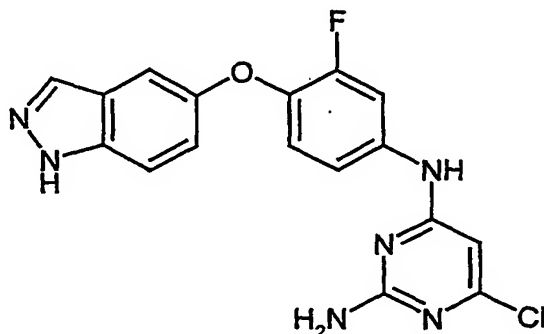
20

Analog zu Beispiel 5 werden hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	MS, LC-MS	HPLC, NMR
6		MS (ESI pos.): $m/z = 430 (M+H)^+$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 6.58$ (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.11–7.19 (m, 2H), 7.52–7.68 (m, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.71 (d, 2H), 9.52 (s, 1H), 13.03–13.13 (br. s, 1H).
7		MS (ESI pos.): $m/z = 413$ $(M+H)^+$, LC-MS (Methode Methode 8): $R_t = 2.72$ min.	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 6.58$ (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.72 (d, 2H), 9.62 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).

Beispiel 8

N-[2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]amin



5

1.65 g (6.78 mmol) 5-(4-Amino-2-fluorophenoxy)-1H-indazol (aus Beispiel XII) werden in 90 ml Wasser suspendiert. Dazu gibt man 1.11 g (6.78 mmol) 4,6-Dichlor-2-pyrimidinamin und 0.68 ml konzentrierte wässrige Chlorwasserstofflösung und lässt über Nacht bei 100°C rühren. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit

10

gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt und 3x mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

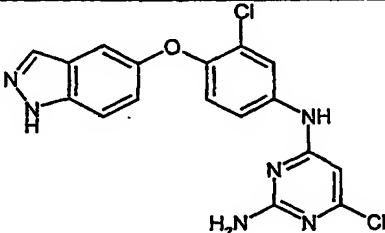
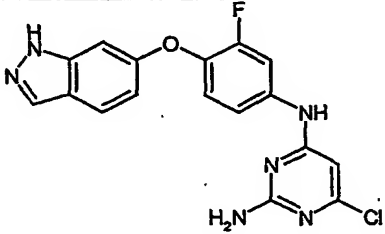
Ausbeute: 2.88 g (quantitativ)

LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.21$ min.

15

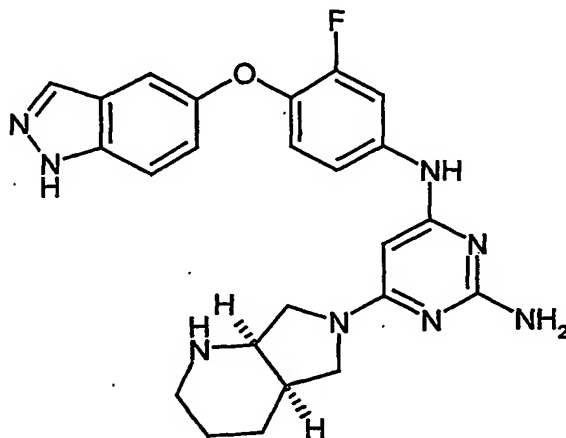
MS (ESI pos.): $m/z = 371$ (M+H)⁺

Analog zu Beispiel 8 werden hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	MS, HPLC, LC-MS	NMR
9		MS (ESI pos.): $m/z = 387$ $(M+H)^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 3.93$ min.	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 5.98$ (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.08–7.18 (m, 2H), 7.49–7.57 (m, 2H), 7.94–8.02 (m, 2H), 9.42 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).
10		MS (ESI pos.): $m/z = 371$ $(M+H)^+$ LC-MS (Methode 9): $R_t = 4.02$ min.	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 6.58$ (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.72 (d, 2H), 9.62 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).

Beispiel 11

6-[(4aR,7aR)-Octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-N4-[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]-2,4-pyrimidindiamin



5

127 mg (340 μ mol) N-[2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 8) werden in 10 ml 2-Ethylhexanol suspendiert. Anschließend wird mit 173 mg (1.37 mmol) [(4aR,7aR)-Octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin und 0.60 ml (3.43 mmol) Diisopropylethylamin versetzt und über Nacht bei 150°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mittels MPLC mit Dichlormethan/-Methanol/konzentrierte wässrige Ammoniaklösung 20:1:0 \rightarrow 10:1:0 \rightarrow 5:1:0 \rightarrow 3:1:0.1 chromatographiert.

Ausbeute: 147 mg (93 %)

LC-MS (Methode 5): R_t = 3.12 min.

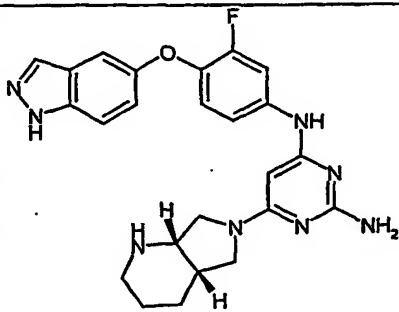
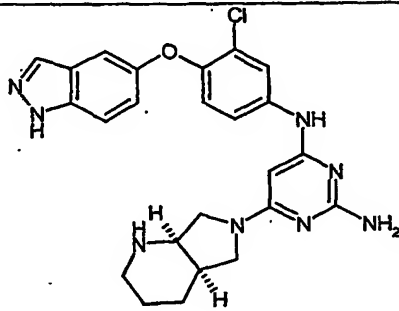
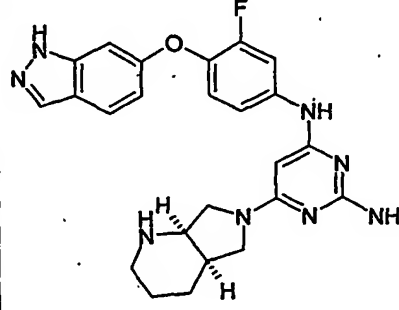
15

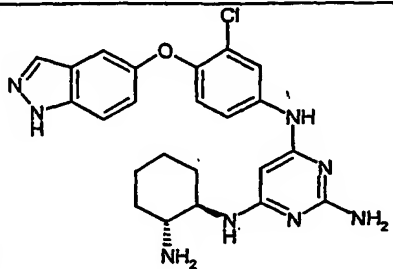
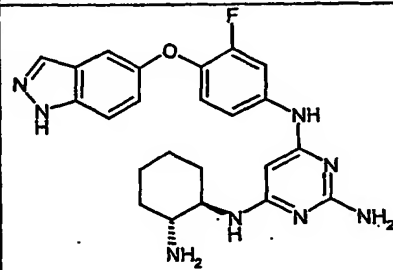
MS (ESI pos.): m/z = 461 ($M+H$)⁺

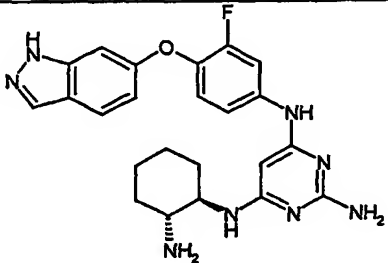
¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 1.17–1.30 (m, 1H), 1.60–1.85 (m, 4H), 2.54–2.70 (m, 1H), 2.80–2.97 (m, 1H), 3.05–3.63 (mehrere m, teilweise von H₂O-Peak überlagert, insgesamt 4 H), 3.65–3.80 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.92–7.26 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.94 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).

20

Analog zu Beispiel 11 werden hergestellt:

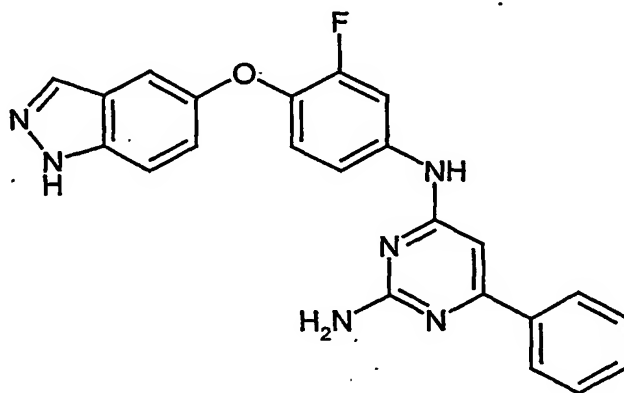
Bsp.- Nr.	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, DC	NMR
12		MS (ESI pos.): $m/z = 461$ (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.12$ min.	
13		MS (ESI pos.): $m/z = 477$ (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.23$ min. DC (Kieselgel): $R_f = 0.09$ (Dichlormethan/ Methanol 10:1)	
14		MS (ESI pos.): $m/z = 461$ (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.40$ min.	

Bsp.- Nr.	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, DC	NMR
15		MS (ESI pos.): $m/z = 465$ $(M+H)^+$ MS (ESI neg.): $m/z = 463$ ($M-H$) LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.09$ min.	1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 1.12$ – 1.34 (m, 6H), 1.63– 1.74 (m, 2H), 1.85– 2.01 (m, 2H), 2.69– 2.78 (m, 1H), 3.50– 3.63 (br. s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 6.20–6.43 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.05– 7.13 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.92–7.99 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 13.01–13.12 (br. s, 1H).
16		MS (ESI pos.): $m/z = 449$ $(M+H)^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 3.78$ min. DC (Kieselgel): $R_f = 0.22$ (Dichlormethan/ Methanol 3:1)	

Bsp.- Nr.	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, DC	NMR
17		MS (ESI pos.): $m/z = 449$ $(M+H)^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 3.82 \text{ min.}$	

Beispiel 18

N-(2-Amino-6-phenyl-4-pyrimidinyl)-N-[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]amin



5

50 mg (130 μmol) N-[2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 8) werden in 3 ml Toluol / Ethanol (2:1) suspendiert und mit 4.68 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Nach Zugabe von 19.7 mg (160 μmol) Phenylboronsäure und 0.50 ml 2M wässriger Natriumcarbonat-Lösung wird über Nacht bei 100°C gerührt. Die Mischung wird am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt und mittels präparativer HPLC gereinigt.

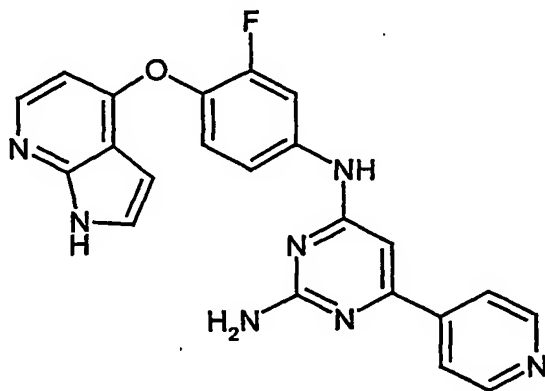
Ausbeute: 10 mg (17% d. Th.)

LC-MS (Methode 9): $R_t = 3.55 \text{ min.}$

15 MS (ESI pos.): $m/z = 413 (M+H)^+$

Beispiel 19

N-[2-Amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluoro-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin



5

55.6 mg (230 μ mol) 3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin (aus Beispiel XIX) werden in 5 ml Wasser suspendiert. Dazu gibt man 47.2 mg (230 μ mol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) und 0.01 ml konzentrierte Salzsäure und lässt über Nacht bei 100°C rühren. Zur Aufarbeitung wird

10 die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt, 3x mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt

Ausbeute: 6.5 mg (6.0% d. Th.)

LC-MS (Methode 6): R_f = 2.52 min.

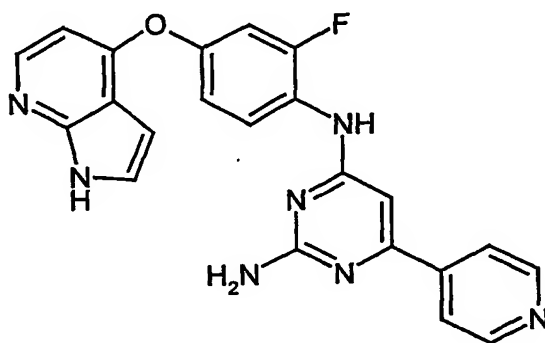
15

MS (ESI pos.): m/z = 207 ($M+H$)²⁺

MS (ESI neg.): m/z = 412 ($M-H$)⁻

Beispiel 20

N-[2-Amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-N-[2-fluoro-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-4-yloxy)phenyl]amin



5

11 mg (50 μ mol) 2-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin (aus Beispiel XX) werden in 5 ml Wasser suspendiert. Dazu gibt man 9.3 mg (50 μ mol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) und 0.01 ml konzentrierte Salzsäure und lässt über Nacht bei 100°C rühren. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt, 3x mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

Ausbeute: 20 mg (98% d. Th.)

15 LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.47$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 414$ ($M+H$)⁺, 207 ($M+H$)²⁺

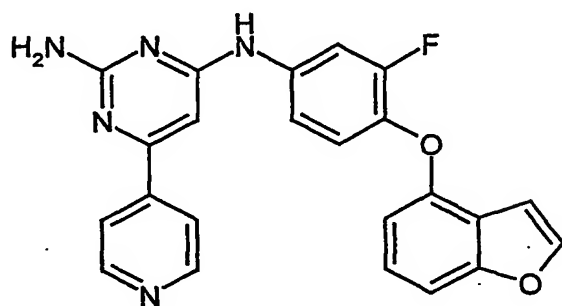
MS (ESI neg.): $m/z = 412$ ($M-H$)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.25$ (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.80 - 7.89 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.62 - 8.77 (m, 2H), 9.06 (s, 1H), 11.88 - 12.08 (br. s, 1H).

20

Beispiel 21

N-[2-Amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-N-[4-(1-benzofuran-4-yloxy)-3-fluorophenyl]amin



5

32 mg (0.13 mmol) 4-(1-Benzofuran-4-yloxy)-3-fluorophenylamin (aus Beispiel XXIII) werden mit 28.5 mg (0.14 mmol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) in 1.5 ml Wasser suspendiert und mit 19 µl konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt, wobei sich ein brauner Niederschlag bildet. Die Suspension wird mit 1N Natriumhydroxid-Lösung auf pH 10 gestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat verworfen. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

10

Ausbeute: 43 mg (79% d. Th.)

15

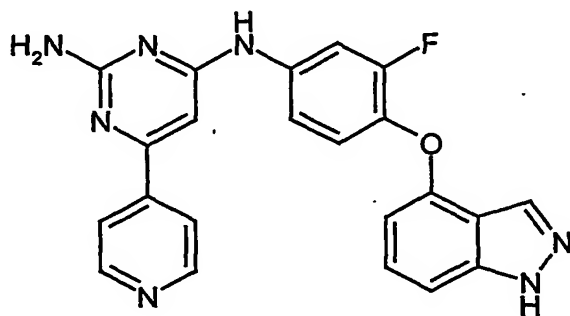
LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.2$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 414$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 6.67$ (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.86 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.84 (d, 2H), 10.46 (s, 1H).

Beispiel 22

N-[2-Amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(1H-indazol-4-yloxy)phenyl]amin



5

45 mg (0.19 mmol) 3-Fluor-4-(1H-indazol-4-yloxy)anilin (aus Beispiel XXVI) werden mit 40.1 mg (0.19 mmol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) in 2 ml Wasser suspendiert und mit 27 µl konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt, wobei sich ein brauner Niederschlag bildet. Die Suspension wird mit 1N Natriumhydroxid-Lösung auf pH 10 eingestellt. Der Niederschlag wird von der wässrigen Phase abfiltriert und das Filtrat verworfen. Das Rohprodukt wird mittels HPLC gereinigt.

10

Ausbeute: 20 mg (26% d. Th.)

15

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.9$ min.

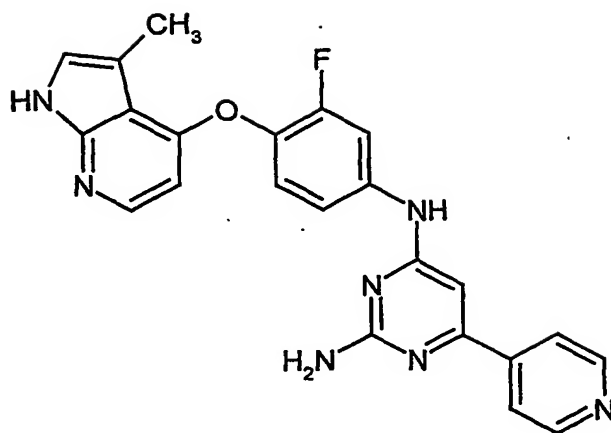
MS (ESI pos.): $m/z = 414$ (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 6.34$ (dd, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.60 (s 1H), 7.28 (m, 4H), 7.85 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.70(d, 2H), 9.67 (s, 1H), 13.2 (s, 1H).

20

Beispiel 23

N⁴-{3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-6-pyridin-4-ylpyrimidin-2,4-diamin



10 mg (0.04 mmol) {3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-phenyl}amin (aus Beispiel XLII) und 8.40 mg (0.04 mmol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-
5 2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) werden in 1.5 ml Wasser suspendiert. Dazu gibt man 5.6 µl konzentrierte Salzsäure und lässt über Nacht bei 100°C rühren. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt, dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels präpa-
10 rativer HPLC gereinigt.

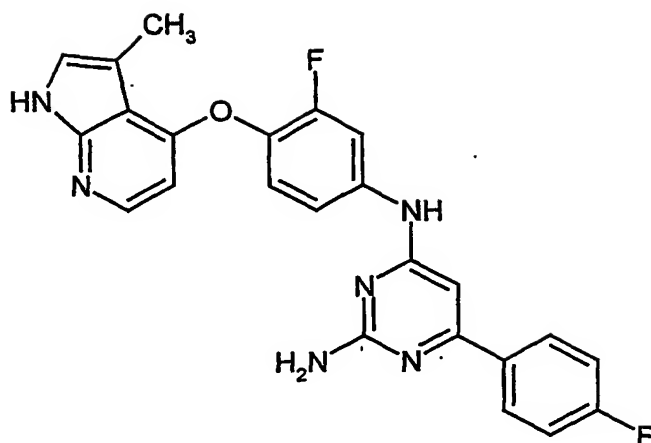
Ausbeute: 3.30 mg (20% d. Th.)

LC-MS (Methode 9): $R_t = 1.97$ min.

Beispiel 24

15 N^4 -{3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-6-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2,4-diamin

- 122 -



180 mg (0.70 mmol) {3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-phenyl}amin (aus Beispiel XLII) und 191 mg (0.73 mmol) 4-Chlor-6-(4-fluor-phenyl)pyrimidin-2-amin (aus Beispiel LIX) werden in 10 ml Wasser suspendiert. Dazu gibt man 101 µl konzentrierte Salzsäure und lässt über Nacht bei 100°C rühren. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt, dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 70 mg (23% d. Th.)

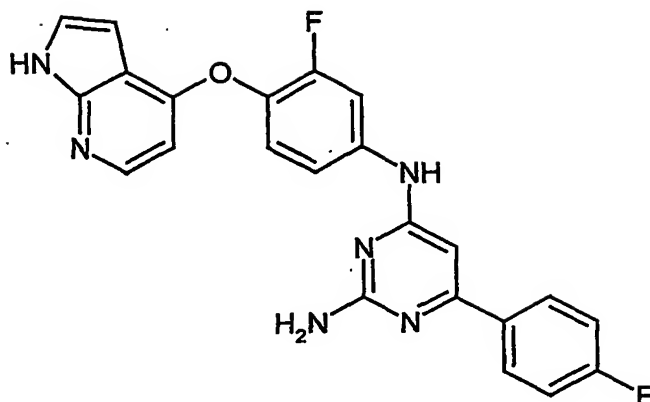
LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.73$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 445$ ($M+H$)⁺

Beispiel 25

6-(4-Fluorphenyl)-N⁴-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-pyrimidin-2,4-diamin

- 123 -



36 mg (0.15 mmol) 3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin (aus Beispiel XIX) und 38.5 mg (0.15 mmol) 4-Chlor-6-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin (aus Beispiel LIX) werden in 1.5 ml Wasser suspendiert und mit 0.1 ml 2 molarer Salzsäure versetzt. Man erhitzt über Nacht unter Rückfluss. Dann wird mit Essigsäureethylester und einigen Tropfen Dimethylformamid versetzt. Man stellt mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisch, trennt die organische Phase ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man reinigt mittels präparativer HPLC.

Ausbeute: 28 mg (40% d. Th.)

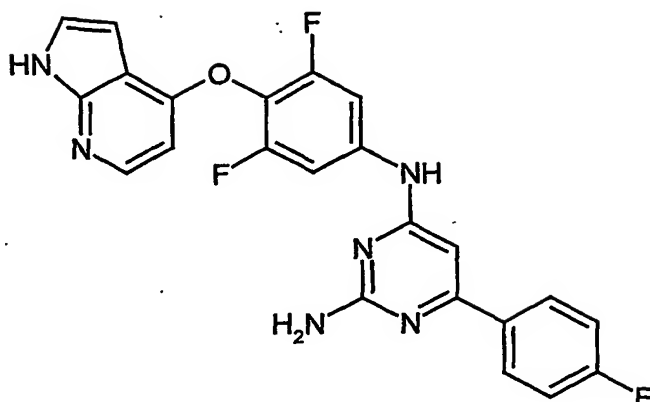
LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.22$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 431$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.27$ (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 7.27 – 7.43 (m, 5H), 8.00 (dd, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 9.58 (s, 1H), 11.75 (s, 1H).

Beispiel 26

N⁴-[3,5-Difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-6-(4-fluorphenyl)-pyrimidin-2,4-diamin



Analog zu Beispiel 25 wird die Titelverbindung aus 100 mg (0.36 mmol) [3,5-Difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel XXXIV) und
5 110 mg (0.36 mmol) 4-Chlor-6-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin (aus Beispiel LIX) synthetisiert. Nach Reinigung mittels präparativer HPLC erhält man das Produkt.

Ausbeute: 17 mg (10% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.32$ min.

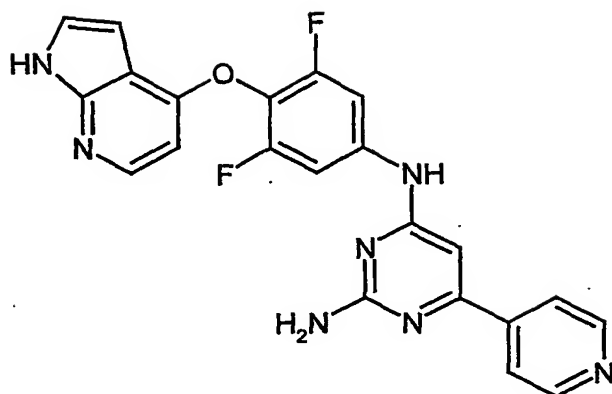
MS (ESI pos.): $m/z = 449$ ($M+H$)⁺

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.31$ (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.63 (br. s, 2H), 7.33 (t, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.01 (dd, 2H), 8.09 (d, 1H), 9.72 (s, 1H), 11.82 (s, 1H).

Beispiel 27

15 N⁴-[3,5-Difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-6-pyridin-4-ylpyrimidin-2,4-diamin

- 125 -



Analog zu Beispiel 25 wird die Titelverbindung aus 100 mg (0.36 mmol) [3,5-Difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel XXXIV) und
5 87 mg (0.36 mmol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) synthetisiert. Nach Reinigung mittels präparativer HPLC erhält man das Produkt.

Ausbeute: 67 mg (43% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.17$ min.

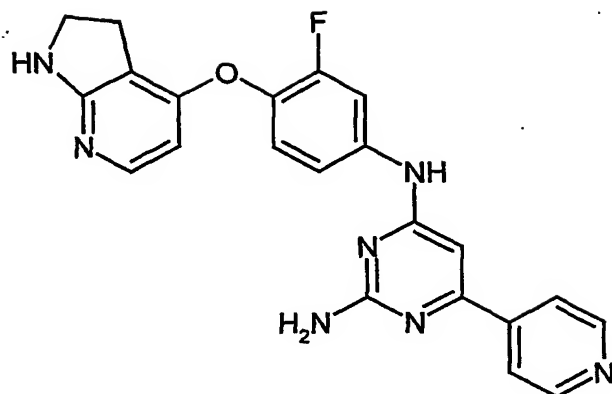
MS (ESI pos.): $m/z = 432$ ($M+H$)⁺

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.32$ (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.76 (br. s, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.82 – 7.88 (m, 4H), 8.09 (d, 1H), 8.72 (d, 2H), 9.85 (s, 1H), 11.83 (s, 1H).

Beispiel 28

15 N⁴-[4-(2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-3-fluorphenyl]-6-pyridin-4-ylpyrimidin-2,4-diamin

- 126 -



Analog zu Beispiel 25 wird die Titelverbindung aus 19.7 mg (0.08 mmol) [4-(2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-3-fluorphenyl]amin (aus Beispiel XLVI) und 17.4 mg (0.08 mmol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) synthetisiert. Nach Reinigung mittels präparativer HPLC erhält man das Produkt.

Ausbeute: 7 mg (21% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.74$ min.

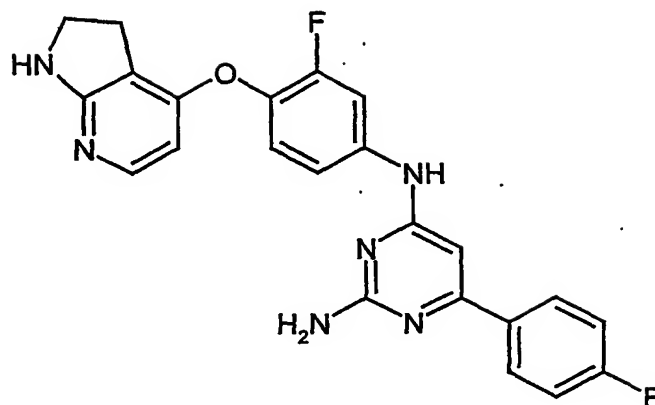
MS (ESI pos.): $m/z = 416$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 2.85$ (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 5.92 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.70 (d, 2H), 9.62 (s, 1H).

Beispiel 29

N⁴-[4-(2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-3-fluorphenyl]-6-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2,4-diamin

- 127 -



Analog zu Beispiel 25 wird die Titelverbindung aus 35 mg (0.14 mmol) [4-(2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-3-fluorphenyl]amin (aus Beispiel XLVI) und 39 mg (0.15 mmol) 4-Chlor-6-(4-fluorphenyl)pyrimidin-2-amin (aus Beispiel LIX) synthetisiert. Nach Reinigung mittels präparativer HPLC erhält man das Produkt.

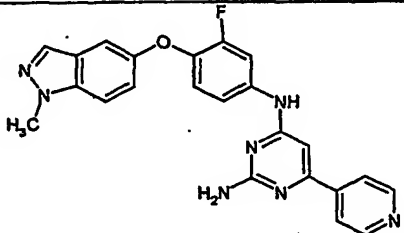
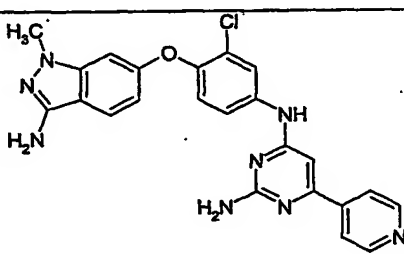
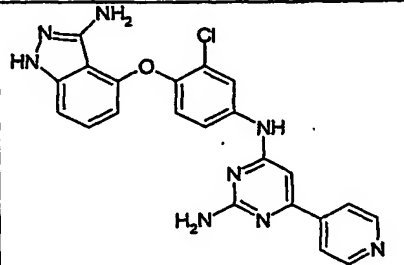
Ausbeute: 20 mg (32% d. Th.)

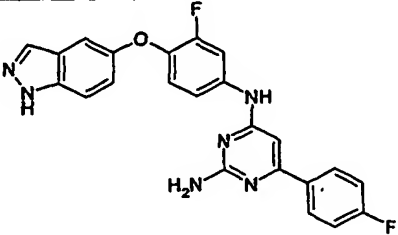
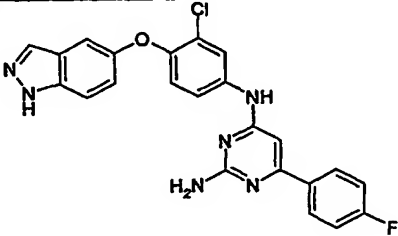
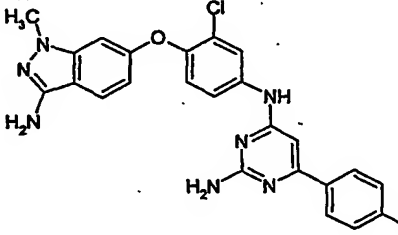
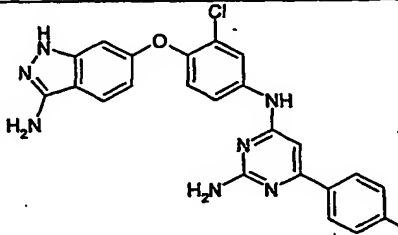
LC-MS (Methode 9): $R_t = 2.35$ min.

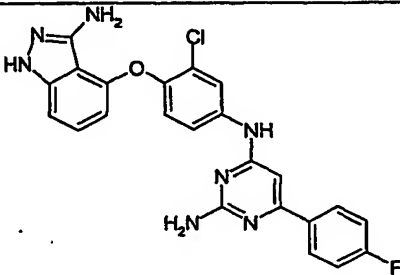
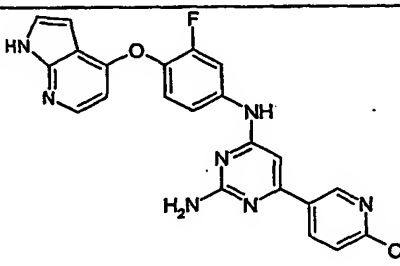
MS (ESI pos.): $m/z = 433$ ($M+H$)⁺

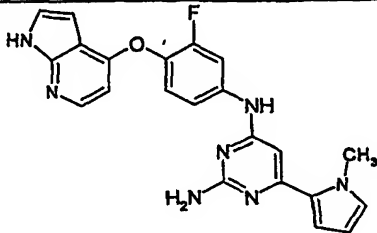
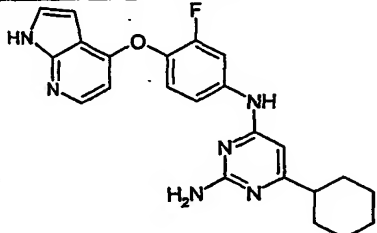
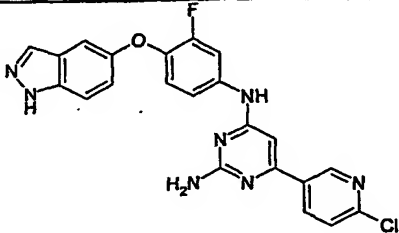
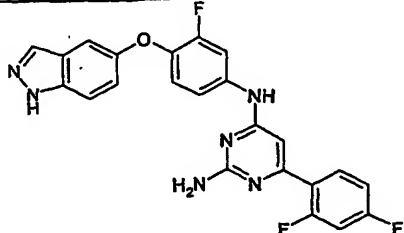
¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 2.85$ (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 5.85 (d, 1H), 6.55 - 6.65 (m, 4H), 7.10 - 7.40 (m, 4H), 7.62 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.25 (m, 1H), 9.52 (s, 1H).

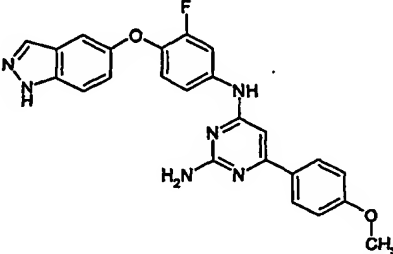
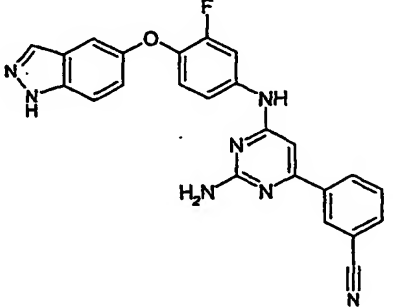
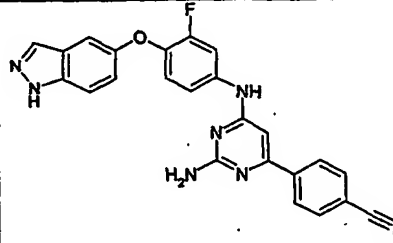
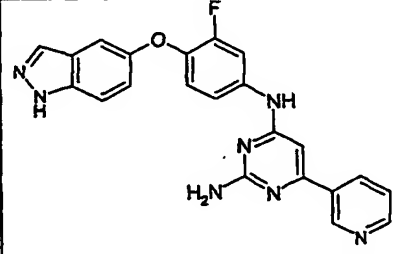
Analog zu Beispiel 25 werden hergestellt:

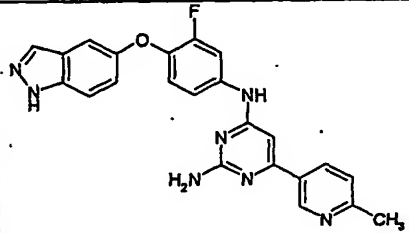
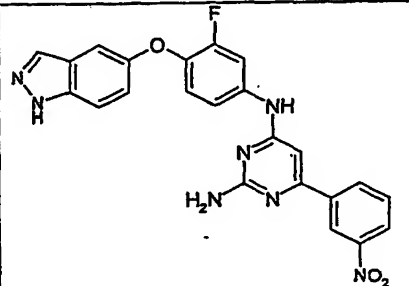
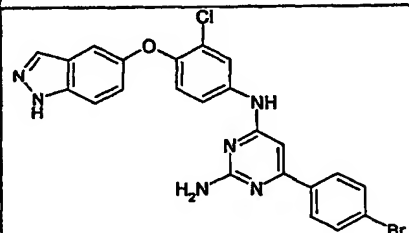
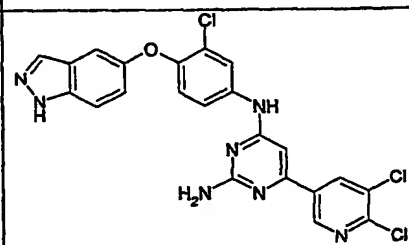
Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, $^1\text{H-NMR}$
30	XXIX		MS (ESI pos.): $m/z = 428$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 3.86$ min.
31	LIII, XXIX		MS (ESI pos.): $m/z = 459$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ LC-MS (Methode 9): $R_t = 3.56$ min. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 3.61$ (s, 3H), 5.42 (br. s, 2H), 6.57 - 6.60 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.70 (d, 2H), 9.56 (s, 1H).
32	XXXVI, XXIX		MS (ESI pos.): $m/z = 445$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 3.40$ min.

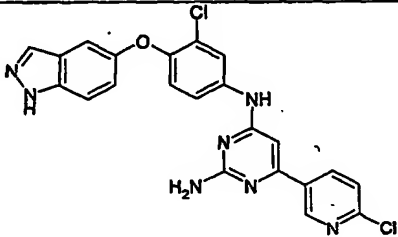
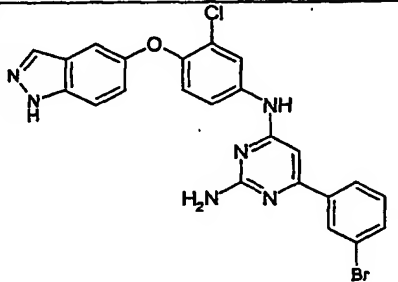
Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, $^1\text{H-NMR}$
33	XII, LIX		MS (ESI pos.): $m/z = 431$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 4.18$ min.
34	XIII, LIX		MS (ESI pos.): $m/z = 447$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 4.21$ min.
35	LIII, LIX		MS (ESI pos.): $m/z = 476$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ LC-MS (Methode 9): $R_t = 3.73$ min.
36	LIV, LIX		MS (ESI pos.): $m/z = 462$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ LC-MS (Methode 9): $R_t = 3.66$ min. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 5.33$ (s, 2H), 6.45-6.48 (m, 4H), 6.66 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.32 (dt, 2H), 7.67 (mc, 2H), 8.16 (d, 1H), 9.46 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
37	XXXVI, LIX		<p>MS (ESI pos.): $m/z = 462$ (M+H)⁺</p> <p>HPLC (Methode 7): $R_t = 3.91$ min.</p> <p>¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 5.05$ (br. s, 2H), 5.91 (d, 1H), 6.47 (s, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.99 (dd, 2H), 8.18 (d, 1H), 9.47 (s, 1H), 11.59 (s, 1H).</p>
38	XIX, LVII		<p>MS (ESI pos.): $m/z = 448$ (M+H)⁺</p> <p>LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.21$ min.</p> <p>¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.27$ (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.65 (br. s, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.66 (s, 1H), 11.75 (s, 1H).</p>

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
39	XIX, LVIII		MS (ESI pos.): m/z = 416 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 9): R _t = 1.94 min. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 3.97 (s, 3H), 6.09 (s, 1H), 6.25 (m, 2H), 6.36 (d, 1H), 6.35 (m, 3H), 6.53 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 9.38 (s, 1H), 11.74 (s, 1H)
40	XIX, LXXIII		MS (ESI pos.): m/z = 419.2 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 7): R _t = 3.98 min.
41	XII, LVII		MS (ESI pos.): m/z = 448 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 2): R _t = 2.87 min.
42	XII, LX		MS (ESI pos.): m/z = 449 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 7): R _t = 4.18 min.

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, $^1\text{H-NMR}$
43	XII, LXI		MS (ESI pos.): $m/z = 438$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode 11): $R_t = 4.17$ min.
44	XII, LVI		MS (ESI pos.): $m/z = 438$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode 11): $R_t = 4.06$ min. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): $\delta = 6.55$ (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.16-8.24 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 13.06 (s, 1H).
45	XII, LXII		MS (ESI pos.): $m/z = 438$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode 11): $R_t = 4.06$ min.
46	XII, LXIII		MS (ESI pos.): $m/z = 414$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode 11): $R_t = 3.69$ min.

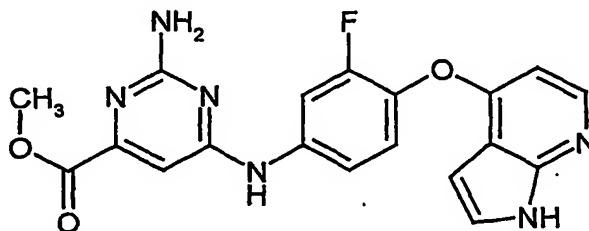
Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, $^1\text{H-NMR}$
47	XII, LXIV		MS (ESI pos.): $m/z = 428$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 3.64$ min.
48	XII, LXV		MS (ESI pos.): $m/z = 458$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 4.13$ min.
49	XIII, LXVI		MS (ESI pos.): $m/z = 507$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 4.35$ min.
50	XIII, LXVII		MS (ESI pos.): $m/z = 498$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 4.27$ min. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): $\delta = 6.56$ (s, 1H), 6.62 (br. s, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.52 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
51	XIII, LVII		MS (ESI pos.): m/z = 466 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 7): R _t = 4.11 min. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 6.51 (s, 1H), 6.57 (br. s, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.51 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).
52	XIII, LXVIII		MS (ESI pos.): m/z = 508 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 7): R _t = 4.33 min.

Beispiel 53

Methyl-2-amino-6-{{3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl}amino}-
pyrimidin-4-carboxylat

5



0.209 g (1.12 mmol) Methyl-2-amino-6-chlorpyrimidin-4-carboxylat (hergestellt nach G. Doyle Daves, Fred Baiocchi, Roland K. Robins, and C. C. Cheng, *J. Org. Chem.*, **26** (1961), 2755-2763) und 0.4 g (1.12 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (Beispiel XIX) werden in 5 ml Wasser und 5 ml
5 Ethanol suspendiert. Dazu werden 0.11 ml (1.34 mmol) 37%ige Salzsäure gegeben. Das Gemisch wird bei 100°C 18 Stunden nachgerührt. Nach dem Abkühlen wird es mit einer wässrigen gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Der resultierende Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 0.46 g Produkt
10 (68% d. Th.).

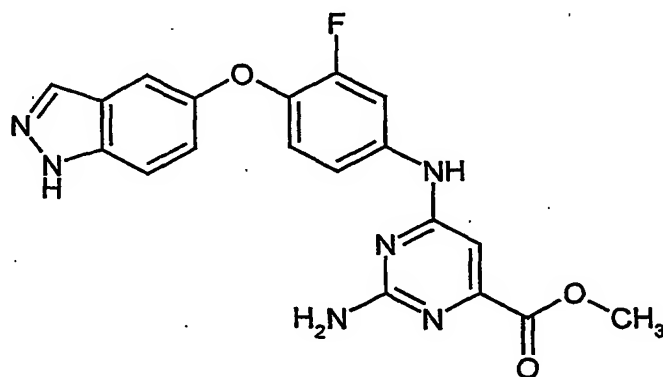
HPLC (Methode 11): $R_t = 3.53$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 395$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.82$ (s, 3H), 6.17 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.39 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H),
15 8.25 (dd, 1H), 9.76 (s, 1H), 11.75 (s, 1H).

Beispiel 54

Methyl-2-amino-6-{[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]amino}pyrimidin-4-carboxylat



- 136 -

Analog zu Beispiel 53 wird die Titelverbindung aus 1.01 g (4.05 mmol) 5-(4-Amino-2-fluorphenoxy)-1H-indazol (aus Beispiel XII) und 0.84 g (4.06 mmol) Methyl-2-amino-6-chlorpyrimidin-4-carboxylat synthetisiert.

Ausbeute: 1.55 g (93% d. Th.)

5 LC-MS (Methode 16): $R_t = 1.56$ min.

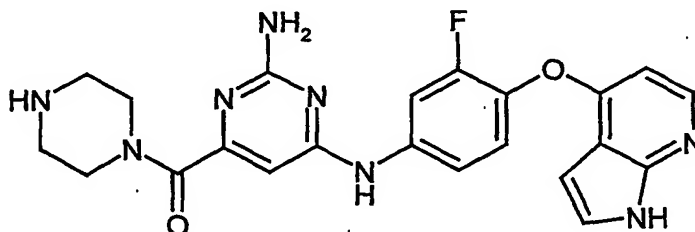
MS (ESI pos.): $m/z = 395$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.85$ (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.101 (t, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 10.04 (s, 1H), 13.06 (s, 1H).

10

Beispiel 55

N⁴-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-6-(piperazin-1-yl-carbonyl)pyrimidin-2,4-diamin



15

0.072 g (0.18 mmol) Methyl-2-amino-6-{{[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino}pyrimidin-4-carboxylat (aus Beispiel 53) werden in 3 ml Wasser suspendiert. 0.9 ml einer 1 molaren Natriumhydroxidlösung werden dazugegeben.

20 Die Reaktionsmischung wird bei 100°C 18 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit 0.95 ml einer 1N Salzsäurelösung auf pH 4.5 gebracht. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Der Feststoff wird in DMF suspendiert. Es werden nacheinander 0.066 mg (0.175 mmol) HATU, 0.025 g (0.184 mmol) HOAT, 0.064 ml (0.368 mmol) Diisopropylethylamin und 0.031 g (0.368 mmol) Piperazin dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 40°C

25 5 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 0.012 g (15 % d. Th.) Produkt.

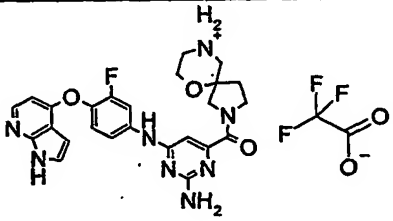
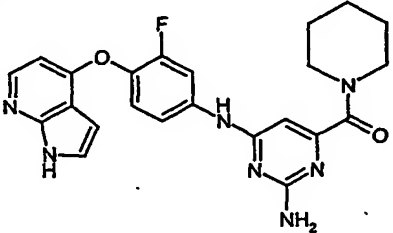
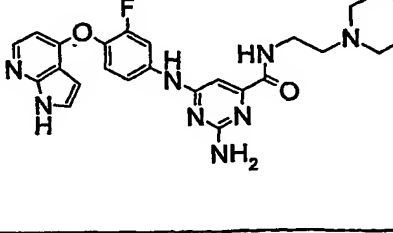
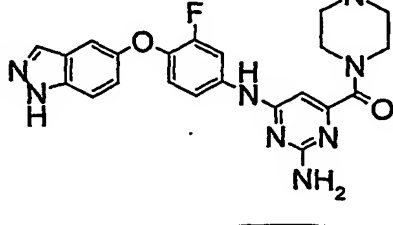
LC-MS (Methode 14): $R_t = 1.24$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 449$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.76$ (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.78 (s, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 9.62 (s, 1H), 11.77 (s, 1H).

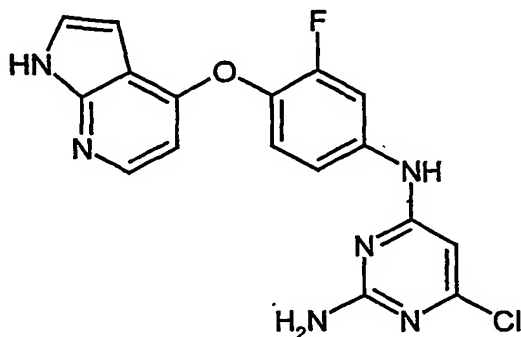
5

Analog zu Beispiel 55 werden hergestellt:

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
56	53		LC-MS (Methode 16): $R_t = 1.26$ min. MS (ESIpos): $m/z = 505$ ($M+H$) ⁺
57	53		LC-MS (Methode 9): $R_t = 2.59$ min. MS (ESIpos): $m/z = 448$ ($M+H$) ⁺
58	53		LC-MS (Methode 9): $R_t = 2.32$ min. MS (ESIpos): $m/z = 491$ ($M+H$) ⁺
59	54		LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.85$ min. MS (ESIpos): $m/z = 449$ ($M+H$) ⁺

Beispiel 60

6-Chlor-N⁴-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin



- 5 Analog zu Beispiel 8 wird die Titelverbindung aus 266 mg (1.09 mmol) 3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin (aus Beispiel XIX) und 179 mg (1.09 mmol) 4,6-Dichlor-2-pyrimidinamin synthetisiert.

Ausbeute: 275 mg (68% d. Th.)

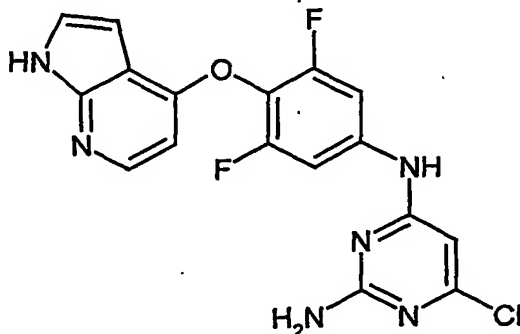
LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.41$ min.

- 10 MS (ESI pos.): $m/z = 371$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 6.04$ (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.86 (br. s, 2H), 7.25 – 7.37 (m, 3H), 8.07 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 9.60 (s, 1H), 11.73 (s, 1H).

15 **Beispiel 61**

6-Chlor-N⁴-[3,5-difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin



Analog zu Beispiel 8 wird die Titelverbindung aus 384 mg (1.47 mmol) [3,5-Difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel XXXIV) und 241 mg (1.47 mmol) 4,6-Dichlor-2-pyrimidinamin synthetisiert.

Ausbeute: 550 mg (96% d. Th.)

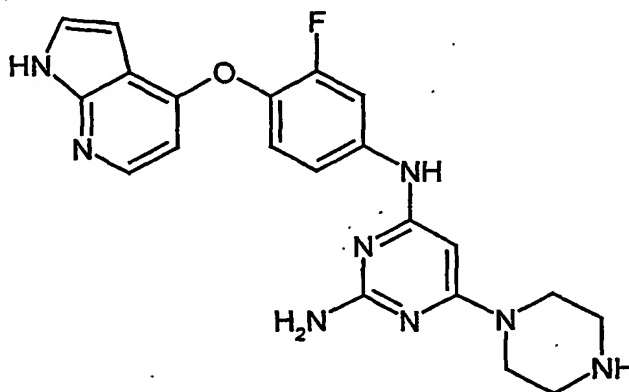
5 HPLC (Methode 7): $R_t = 2.41$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 389$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.04$ (s, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.00 (br. s, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 8.08 (d, 1H), 9.79 (s, 1H), 11.83 (s, 1H).

10 **Beispiel 62**

N⁴-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-6-piperazin-1-ylpyrimidin-2,4-diamin



15 75 mg (0.20 mmol) 6-Chlor-N⁴-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-phenyl]pyrimidin-2,4-diamin (aus Beispiel 60) werden in 3 ml 1-Butanol gelöst. Man gibt 0.35 ml N-Ethyl-diisopropylamin und 70 mg (0.81 mmol) Piperazin hinzu und erhitzt 5 Stunden am Rückfluss. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 37 mg (44% d. Th.)

20 LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.60$ min.

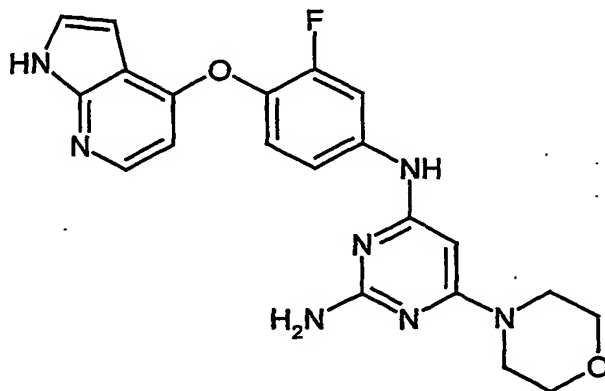
MS (ESI neg.): $m/z = 419$ ($M-H$)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 2.75 - 2.82$ (m, 4H), 3.24 - 3.26 (m, 2H), 3.41 - 3.44 (m, 2H), 4.18 (mc, 1H), 5.41 (s, 1H), 6.02 (br. s, 2H), 6.34 (mc, 1H), 6.42 (d,

1H), 7.30 (t, 1H), 7.35 – 7.38 (m, 1H), 7.44 (mc, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 9.07 (s, 1H), 11.81 (s, 1H).

Beispiel 63

5 N⁴-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-6-morpholin-4-yl-pyrimidin-2,4-diamin



10 52 mg (0.14 mmol) 6-Chlor-N⁴-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-phenyl]pyrimidin-2,4-diamin (aus Beispiel 60) werden in 2.5 ml 2-Ethylhexanol gelöst. Man gibt 0.24 ml N-Ethyl-diisopropylamin und 36 mg (0.42 mmol) Morpholin hinzu und erhitzt 20 Stunden auf 150°C Badtemperatur. Nach dem Abkühlen wird etwas DMF zugesetzt und an Kieselgel 60 chromatographiert (Gradientensäule: Eluens: DCM : Methanol = 50 : 1, dann 3 : 1). Man erhält ein Öl, das mittels präpa-
15 rativer HPLC gereinigt wird.

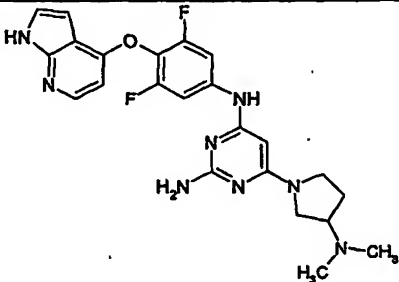
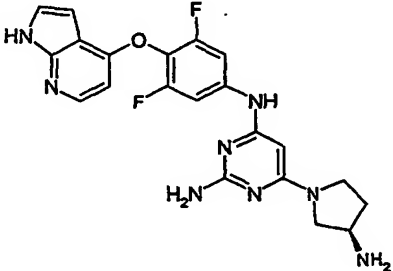
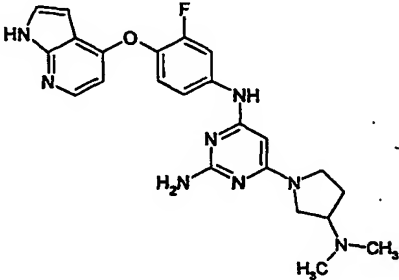
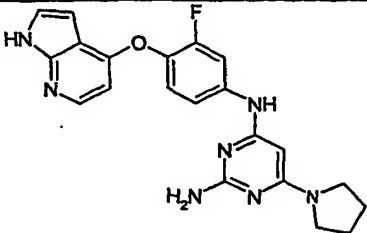
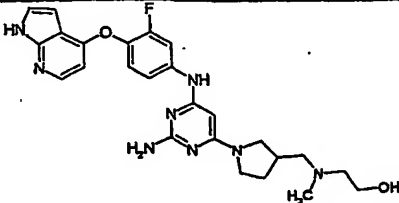
Ausbeute: 13 mg (22% d. Th.)

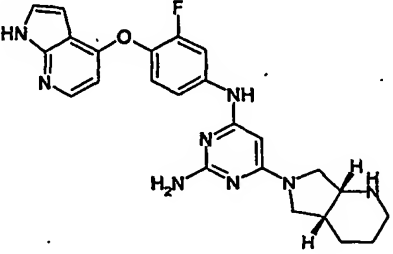
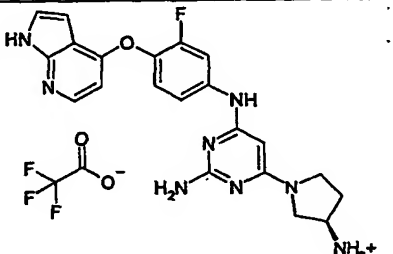
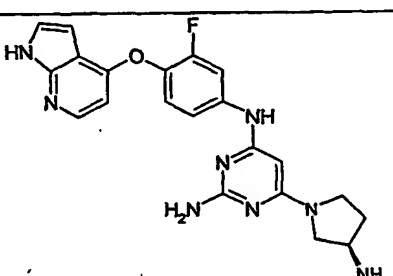
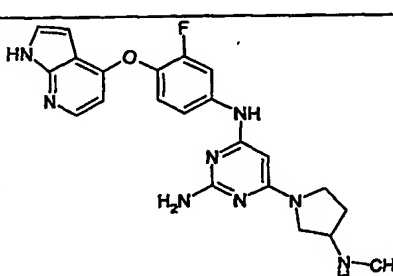
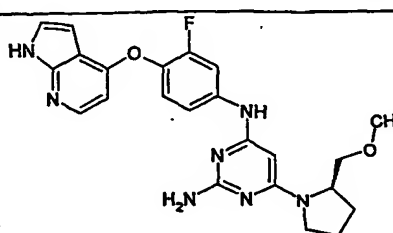
HPLC (Methode 7): R_t = 3.61 min.

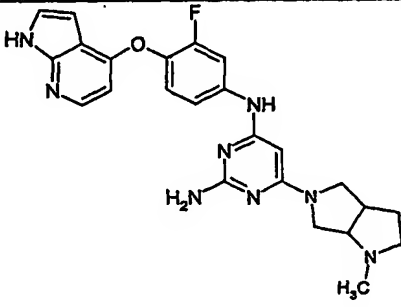
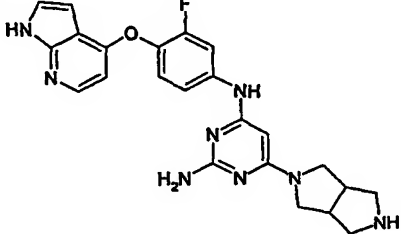
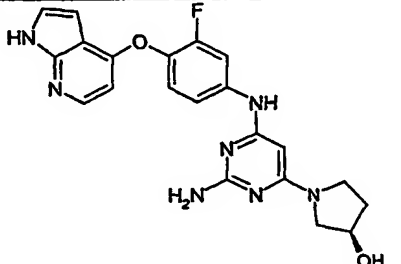
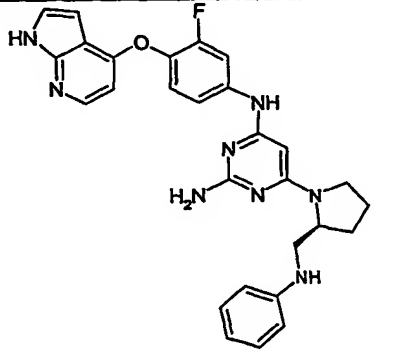
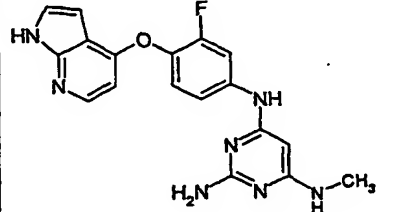
MS (ESI pos.): m/z = 422 (M+H)⁺

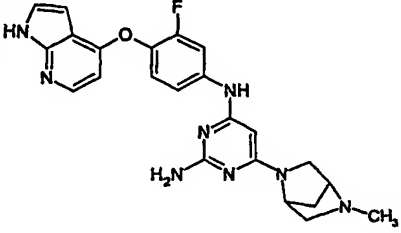
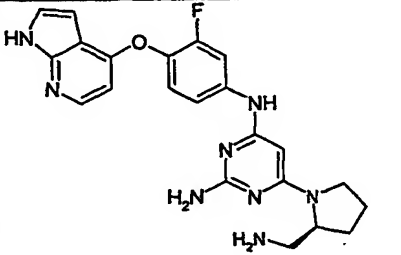
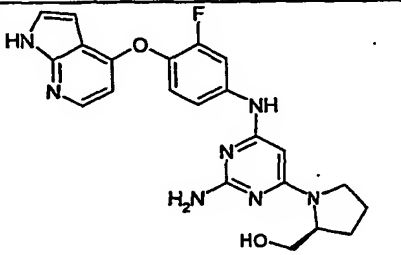
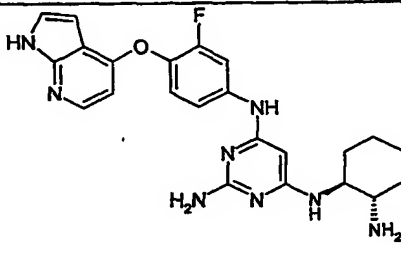
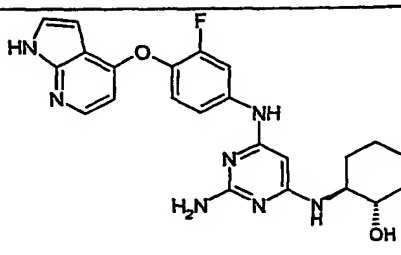
20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 3.39 (mc, 4H), 3.66 (mc, 4H), 5.33 (s, 1H), 6.00 (br. s, 2H), 6.25 (mc, 1H), 6.32 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.27 – 7.30 (m 1H), 7.35 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 11.73 (s, 1H).

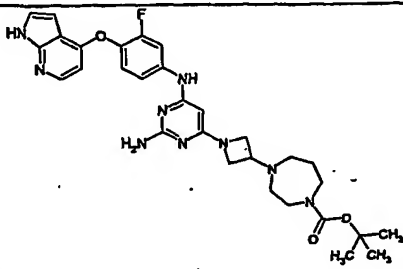
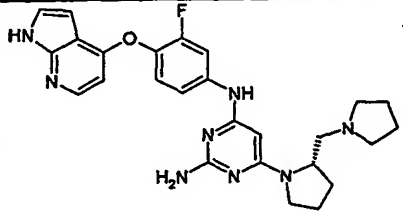
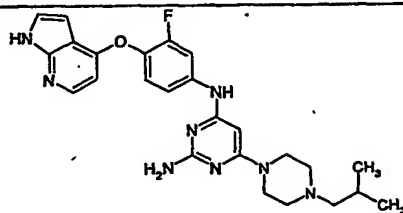
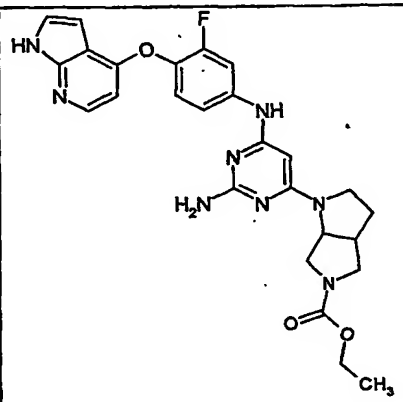
Analog zu Beispiel 63 werden hergestellt:

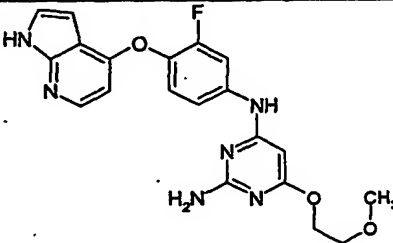
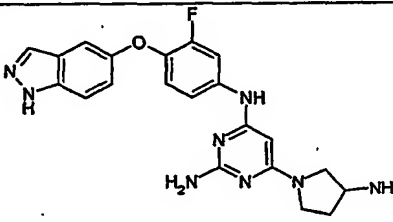
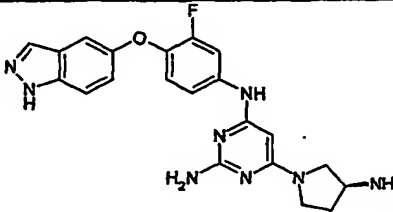
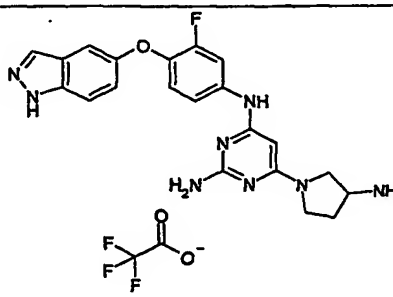
Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
64	61		MS (ESI pos.): m/z = 467 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 15): R _t = 1.05 min.
65	61		MS (ESI pos.): m/z = 439 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 9): R _t = 1.50 min.
66	60		MS (ESI neg.): m/z = 447 (M-H) ⁻ LC-MS (Methode 12): R _t = 1.59 min.
67	60		MS (ESI pos.): m/z = 406 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 16): R _t = 1.50 min.
68	60		MS (ESI pos.): m/z = 493 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 11): R _t = 3.46 min.

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, $^1\text{H-NMR}$
69	60		MS (ESI pos.): $m/z = 461$ ($M+H$) ⁺ LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.67$ min.
70	60		LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.52$ min.
71	60		MS (ESI neg.): $m/z = 419$ ($M-H$) ⁻ LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.53$ min.
72	60		MS (ESI pos.): $m/z = 435$ ($M+H$) ⁺ LC-MS (Methode 13): $R_t = 1.10$ min.
73	60		MS (ESI pos.): $m/z = 450$ ($M+H$) ⁺ LC-MS (Methode 9): $R_t = 1.95$ min.

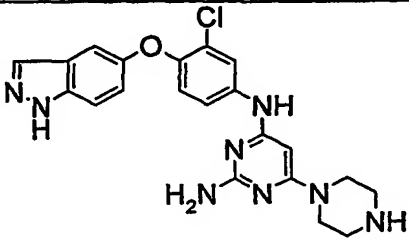
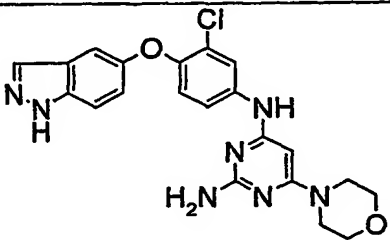
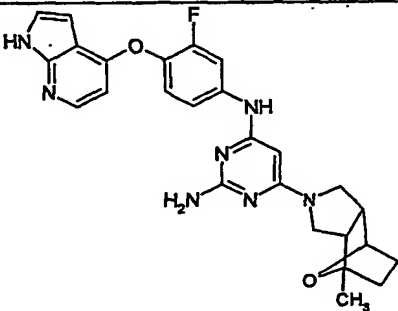
Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
74	60		MS (ESI pos.): m/z = 461 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 16): R _t = 1.18 min.
75	60		MS (ESI pos.): m/z = 447 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 9): R _t = 2.01 min.
76	60		MS (ESI pos.): m/z = 422 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 16): R _t = 1.36 min.
77	60		MS (ESI pos.): m/z = 511 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 11): R _t = 3.94 min.
78	XIX		MS (ESI pos.): m/z = 366 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 16): R _t = 1.39 min.

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, $^1\text{H-NMR}$
79	60		MS (ESI pos.): $m/z = 447$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ LC-MS (Methode 9): $R_t = 1.37$ min.
80	60		MS (ESI pos.): $m/z = 435$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.13$ min.
81	60		MS (ESI pos.): $m/z = 436$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ LC-MS (Methode 9): $R_t = 1.82$ min.
82	60		MS (ESI pos.): $m/z = 449$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ HPLC (Methode 7): $R_t = 3.57$ min.
83	60		MS (ESI pos.): $m/z = 450$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ LC-MS (Methode 15): $R_t = 1.33$ min.

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, $^1\text{H-NMR}$
84	60		MS (ESI pos.): $m/z = 590$ $(\text{M}+\text{H})^+$ LC-MS (Methode 14): $R_t = 1.57$ min.
85	60		MS (ESI pos.): $m/z = 489$ $(\text{M}+\text{H})^+$ LC-MS (Methode 13): $R_t = 1.34$ min.
86	60		MS (ESI pos.): $m/z = 477$ $(\text{M}+\text{H})^+$ LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.21$ min.
87	60		MS (ESI pos.): $m/z = 519$ $(\text{M}+\text{H})^+$ LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.12$ min.

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
88	60		<p>MS (ESI pos.): $m/z = 411$ (M+H)⁺</p> <p>LC-MS (Methode 9): $R_t = 1.93$ min.</p> <p>¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 3.30$ (s, 3H), 3.59 (dd, 2H), 4.29 (dd, 2H), 5.39 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.41 (br. s, 2H), 7.22-7.36 (m, 3H), 8.06 (d, 1H), 8.12-8.18 (m, 1H), 9.27 (s, 1H), 11.74 (s, 1H).</p>
89	8		<p>MS (ESI pos.): $m/z = 421$ (M+H)⁺</p> <p>LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.20$ min.</p>
90	8		<p>MS (ESI pos.): $m/z = 421$ (M+H)⁺</p> <p>LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.20$ min.</p>
91	8		<p>MS (ESI pos.): $m/z = 421$ (M+H)⁺</p> <p>LC-MS (Methode 8): $R_t = 1.91$ min.</p>

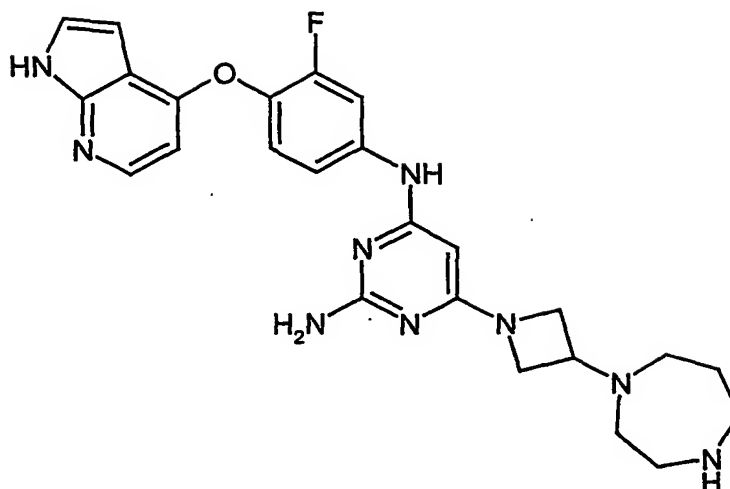
Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, $^1\text{H-NMR}$
92	8		MS (ESI pos.): $m/z = 421$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.20$ min.
93	8		MS (ESI pos.): $m/z = 435$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 3.56$ min.
94	8		MS (ESI pos.): $m/z = 449$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 3.59$ min.
95	8		MS (ESI pos.): $m/z = 492$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.45$ min.
96	8		MS (ESI pos.): $m/z = 422$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.50$ min.

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
97	9		MS (ESI pos.): m/z = 435 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 10): R _t = 1.63 min.
98	9		MS (ESI pos.): m/z = 438 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 7): R _t = 3.89 min.
99	60		MS (ESI pos.): m/z = 488 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 7): R _t = 3.83 min.

Beispiel 100

6-[3-(1,4-Diazepan-1-yl)azetidin-1-yl]-N4-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin

- 149 -



34 mg (0.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 84 werden in 1 ml 4 molarer Chlorwasserstoffs  sung in Dioxan bei RT gerührt. Dann wird im Vakuum eingengt und mit Diethylether verrieben. Man dekantiert ab, trocknet den Rückstand im Hochvakuum und erhält das Hydrochlorid der Titelverbindung.

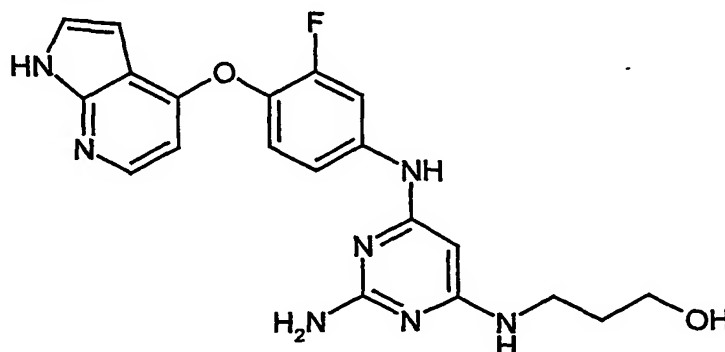
Ausbeute: 30 mg (96% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.18$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 490$ ($M+H$)⁺

10 Beispiel 101

3-[(2-Amino-6-{[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]propan-1-ol



78 mg (0.21 mmol) 6-Chlor-N⁴-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-phenyl]pyrimidin-2,4-diamin (aus Beispiel 60) werden mit 190 mg (0.84 mmol) 3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)amino]propan-1-ol in 1 ml 1-Butanol und 0.37 ml N-Ethyl-

- 150 -

diisopropylamin im geschlossenen Druckgefäß über Nacht auf 130°C erhitzt. Man entfernt flüchtige Bestandteile im Vakuum und reinigt den Rückstand durch präparative HPLC. Das erhaltene Substrat wird in 2 ml DCM aufgenommen und 0.5 ml TFA zugesetzt. Man rührt 20 min. bei RT, gibt dann auf Essigsäureethylester und schüttelt mit ges. Natriumcarbonatlösung. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch präparative HPLC gereinigt.

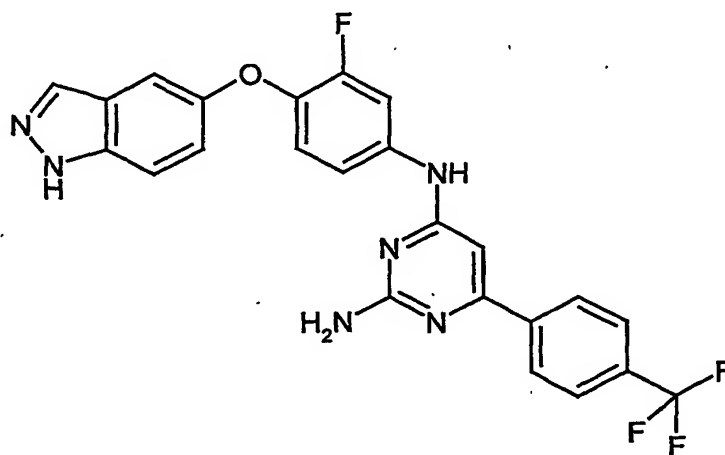
Ausbeute: 10 mg (16% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.85$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 410$ ($M+H$)⁺

Beispiel 102

N⁴-[3-Fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]-6-[4-(trifluormethyl)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin



52.55 mg (0.14 mmol) 6-Chlor-N⁴-[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin (aus Beispiel 8) und 35.71 mg (0.42 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in 2.4 ml Dimethoxyethan und 0.7 ml Wasser 30 Minuten bei 85°C gerührt. Dazu werden 5 mg (0.007 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)-chlorid gegeben. Das Gemisch wird bei 85°C 12 Stunden nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Dimethoxyethan verdünnt und mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingengt. Der

Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 2.80 g (64 % d. Th.) Produkt.

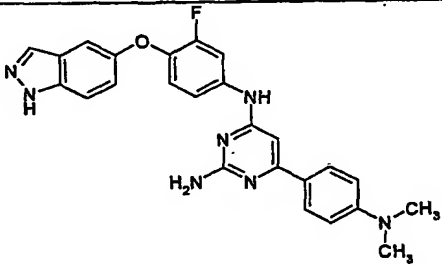
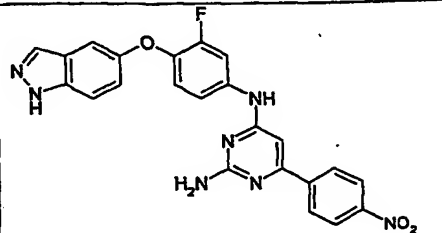
LC-MS (Methode 16): $R_t \approx 1.84$ min.

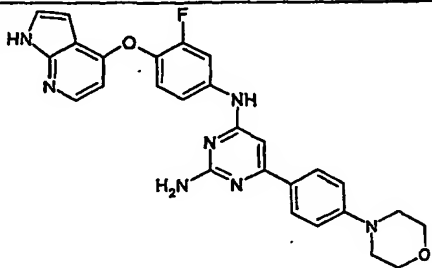
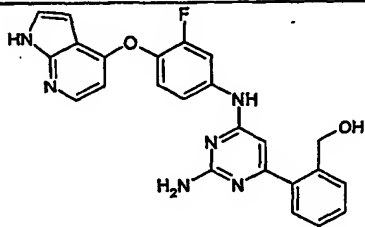
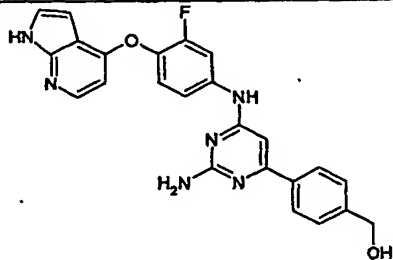
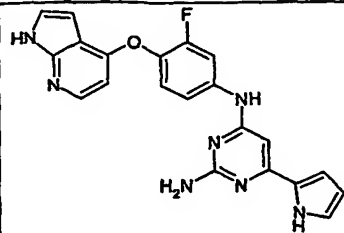
MS (ESIpos): $m/z = 481$ ($M+H$)⁺

- 5 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.57$ (s, 3H), 7.10 (dd, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.21 (dd, 1H), 9.56 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).

Analog zu Beispiel 102 werden hergestellt:

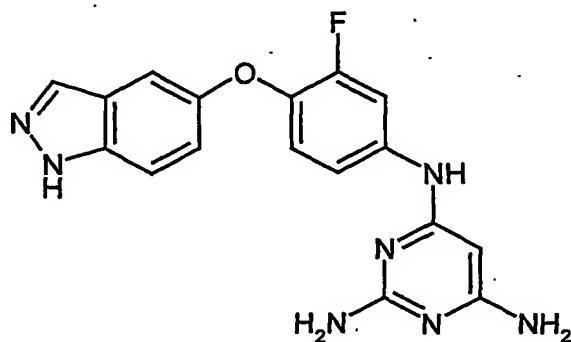
10

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
103	8		MS (ESI pos.): $m/z = 456$ ($M+H$) ⁺ LC-MS (Methode 16): $R_t = 1.84$ min. ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 2.97$ (s, 6H), 6.29 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.77 (d, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 9.56 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).
104	8		MS (ESI pos.): $m/z = 458$ ($M+H$) ⁺ LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.4$ min.

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
105	60		MS (ESI pos.): m/z = 498 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 16): R _t = 1.58 min.
106	60		MS (ESI pos.): m/z = 443 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 12): R _t = 2.10 min.
107	60		MS (ESI pos.): m/z = 443 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 9): R _t = 1.85 min. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 4.56 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.36 – 7.44 (m, 4H), 7.92 (d, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.75 (s, 1H).
108	60		MS (ESI pos.): m/z = 402 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 9): R _t = 1.83 min.

Beispiel 109

N⁴-[3-Fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]pyrimidin-2,4,6-triamin



- 5 Analog zu Beispiel 25 wird die Titelverbindung aus 150 mg (0.62 mmol) [3-Fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel XII) und 94 mg (0.65 mmol) 6-Chlorpyrimidin-2,4-diamin synthetisiert. Nach Reinigung mittels präparativer HPLC erhält man das Produkt.

Ausbeute: 11mg (5% d. Th.)

- 10 LC-MS (Methode 8): R_t = 2.10 min.

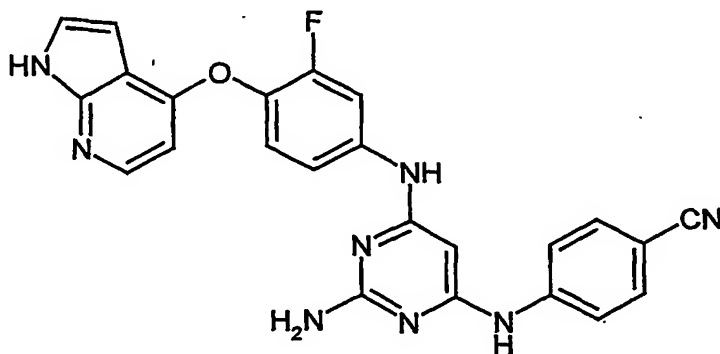
MS (ESI pos.): m/z = 416 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 5.19 (m, 1H), 5.67 (m, 2H), 5.82 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.10 - 7.30 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.90 - 8.10 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 13.00 (s, 1H).

15

Beispiel 110

4-[(2-Amino-6-{[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]benzonitril



Analog zu Beispiel 25 wird die Titelverbindung aus 51 mg (0.21 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel XIX) und 54 mg (0.22 mmol) 4-[(2-Amino-6-chlorpyrimidin-4-yl)amino]benzonitril (aus Beispiel XLVII) synthetisiert. Nach Reinigung mittels präparativer HPLC erhält man das Produkt.

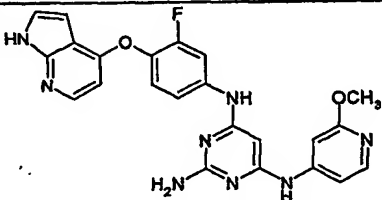
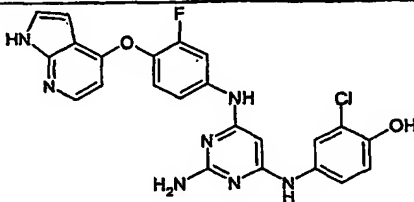
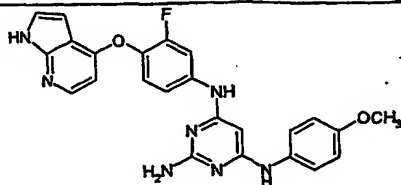
Ausbeute: 8 mg (8% d. Th.)

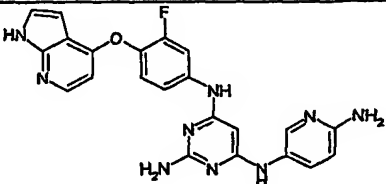
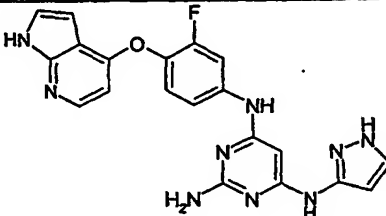
LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.30$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 453$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 5.62$ (s, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 6.35 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.00 - 8.19 (m, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

Analog zu Beispiel 110 werden hergestellt:

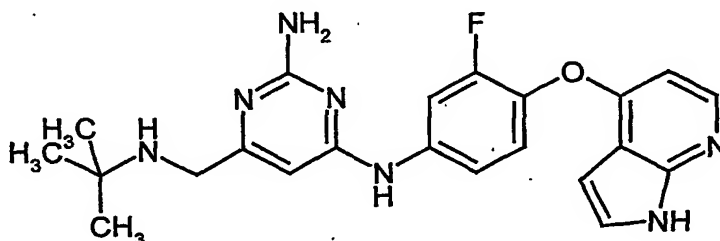
Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
111	XIX, XLVIII		MS (ESI pos.): $m/z = 459$ ($M+H$) ⁺ LC-MS (Methode 9): $R_t = 1.95$ min.
112	XIX, XLIX		MS (ESI pos.): $m/z = 478$ ($M+H$) ⁺ LC-MS (Methode 16): $R_t = 1.53$ min.
113	XIX, XLIII		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.73$ min.

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
114	XIX, L		MS (ESI pos.): m/z = 444 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 16): R _t = 1.26 min.
115	XIX, LI		MS (ESI pos.): m/z = 418 (M+H) ⁺ LC-MS (Methode 10): R _t = 1.90 min.

Beispiel 116

Benzyl-6-[(tert-butylamino)methyl]-N⁴-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin

5



0.060 g (0.28 mmol) 4-[(tert-Butylamino)methyl]-6-chlorpyrimidin-2-amin und 4-
 10 [(tert-Butylamino)methyl]-6-brompyrimidin-2-amin (aus Beispiel LXXX) und
 0.068 g (0.28 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin
 (aus Beispiel XIX) werden in 2 ml Wasser und 2 ml Ethanol suspendiert. Dazu
 werden 0.051 ml (0.61 mmol) 37%iger Salzsäure gegeben. Das Gemisch wird bei
 100°C 18 Stunden nachgerührt. Nach dem Abkühlen wird es mit einer 12N Natrium-
 hydroxidlösung neutralisiert. Die Suspension wird nach Zugabe von 1 ml DMSO
 15 wieder in Lösung gebracht und mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält
 0.074 g (63 % d. Th.) Produkt.

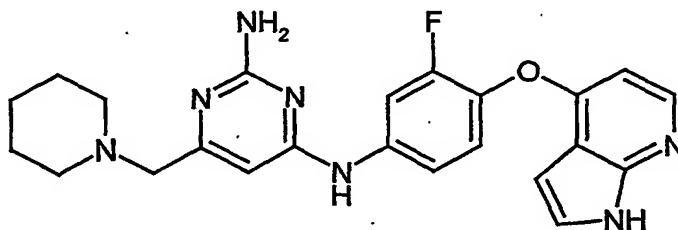
- 156 -

LC-MS (Methode 15): $R_t = 1.12$ min.MS (ESIpos): $m/z = 422$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.11$ (s, 9H), 3.52 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.34 (m, 3H), 7.27 (t, 1H), 7.39 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 9.46 (s, 1H), 11.76 (s, 1H).

Beispiel 117

N⁴-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-6-(piperidin-1-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin



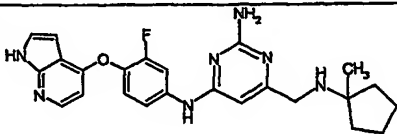
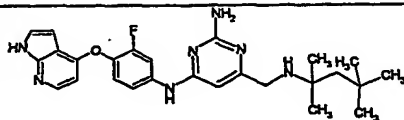
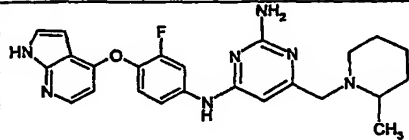
Analog zu Beispiel 116 wird die Titelverbindung durch Reaktion von 33 mg (0.137 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel XIX) und 31 mg (0.137 mmol) 4-Chlor-6-(piperidin-1-ylmethyl)pyrimidin-2-amin (aus Beispiel LXXXI) gewonnen.

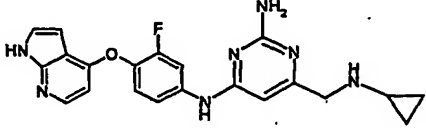
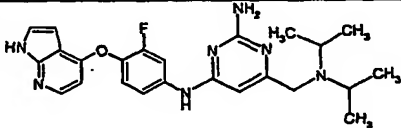
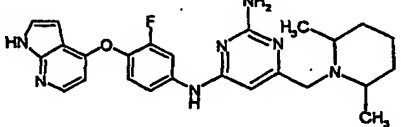
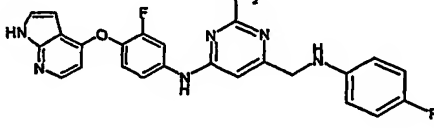
Ausbeute: 13 mg (22% d. Th.)

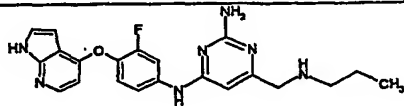
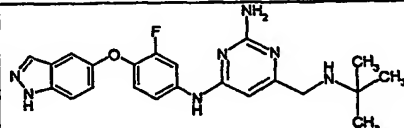
LC-MS (Methode 13): $R_t = 1.39$ min.MS (ESIpos): $m/z = 218$ $1/2(M+H)^{2+}$

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.42$ (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 2.39 (m, 4H), 3.17 (d, 2H), 4.06 (q, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.24 (dd, 1H), 6.28 (s, 2H), 6.35 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

Analog zu Beispiel 116 werden hergestellt:

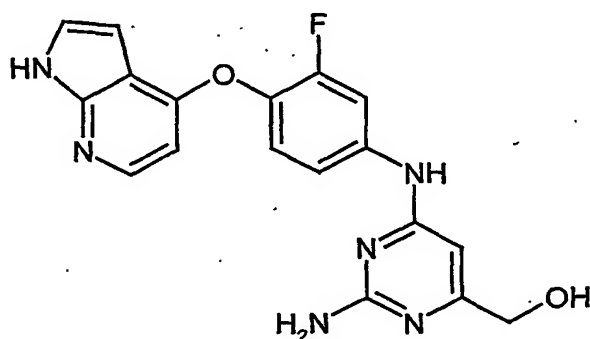
Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
118	LXXXV XIX		LC-MS (Methode 15): R _t = 1.22 min. MS (ESIpos): m/z = 448 (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.14 (s, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.62 (m, 6H), 3.43 (s, 2H), 6.23 (m, 4H), 6.34 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).
119	LXXXIX XIX		LC-MS (Methode 15): R _t = 1.53 min. MS (ESIpos): m/z = 478 (M+H) ⁺
120	LXXXII XIX		LC-MS (Methode 15): R _t = 1.19 min. MS (ESIpos): m/z = 448 (M+H) ⁺

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
121	LXXXVIII XIX		LC-MS (Methode 15): $R_t = 1.14$ min. MS (ESIpos): $m/z = 204 \frac{1}{2}(M+H)^{2+}$ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 0.28$ (m, 2H), 0.37 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.36 (m, 3H), 7.27 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.75 (s, 1H).
122	LXXXIV XIX		LC-MS (Methode 13): $R_t = 1.59$ min. MS (ESIpos): $m/z = 451 (M+H)^+$
123	LXXXIII XIX		LC-MS (Methode 15): $R_t = 1.31$ min. MS (ESIpos): $m/z = 462 (M+H)^+$
124	LXXXVI XIX		LC-MS (Methode 13): $R_t = 1.76$ min. MS (ESIpos): $m/z = 460 (M+H)^+$

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
125	LXXXVII XIX		LC-MS (Methode 13): $R_t = 1.59$ min. MS (ESIpos): $m/z = 408$ (M+H) ⁺
126	LXXX XII		LC-MS (Methode 15): $R_t = 1.41$ min. MS (ESIpos): $m/z = 42$ (M+H) ⁺

Beispiel 127

(2-Amino-6-([3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino)pyrimidin-4-yl)methanol



Analog zu Beispiel 116 wird die Titelverbindung durch Reaktion von 106 mg (0.44 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel XIX) mit 70 mg (0.44 mmol) (2-Amino-6-chlorpyrimidin-4-yl)methanol (aus Beispiel LXXVIII) gewonnen.

Ausbeute: 49 mg (30% d. Th.)

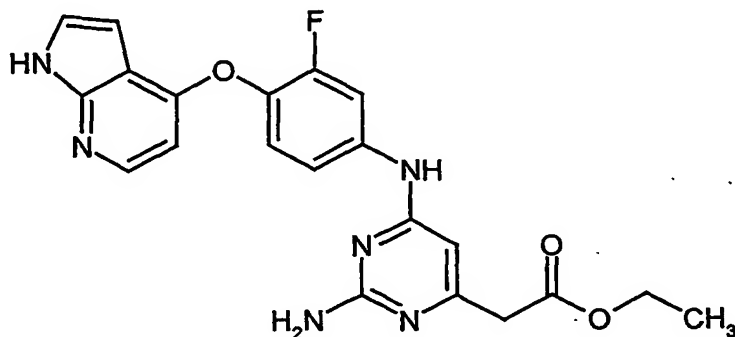
LC-MS (Methode 14): $R_t = 1.30$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 367$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4.22$ (d, 2H), 5.24 (t, 1H), 6.25 (m, 4H), 6.37 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.39 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 9.42 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

Beispiel 128

(2-Amino-6-{[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl)essigsäureethylester



Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 25 aus 220 mg (0.908 mmol) 3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin (aus Beispiel XIX) und 195 mg (0.908 mmol) Ethyl-(2-amino-6-chlorpyrimidin-4-yl)acetat (aus Beispiel LXIX) synthetisiert.

Ausbeute: 16 mg (4% d. Th.)

LC-MS (Methode 16): $R_t = 1.44$ min.

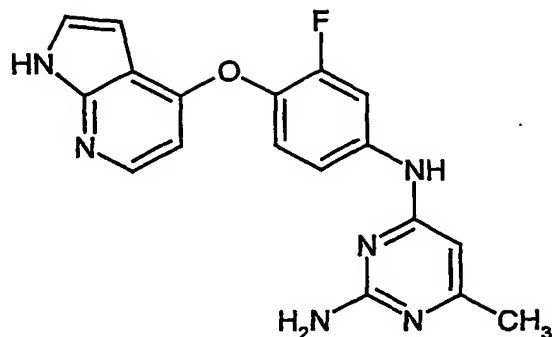
MS (ESI pos.): $m/z = 423$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 1.20$ (t, 3H), 3.46 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.43 (s, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 9.46 (s, 1H), 11.74 (s, 1H).

Beispiel 129

N⁴-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-6-methylpyrimidin-2,4-diamin

- 161 -



Im Beispiel 128 entsteht die Titelverbindung als Nebenprodukt durch Hydrolyse des Ethylesters und nachfolgende Decarboxylierung.

5 Ausbeute: 22 mg (7% d. Th.)

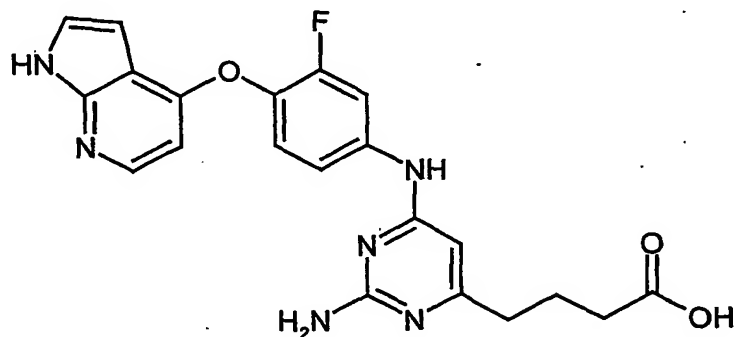
LC-MS (Methode 16): $R_t = 1.35$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 351$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 2.12$ (s, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 9.34 (s, 1H), 11.74 (s, 1H).

Beispiel 130

4-(2-Amino-6-{{3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl}amino}-pyrimidin-4-yl)buttersäure



Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 25 aus 327 mg (1.34 mmol) 3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin (aus Beispiel XIX) und 230 mg (1.34 mmol) 4-(2-Amino-6-chlorpyrimidin-4-yl)buttersäure (aus Beispiel LXX) synthetisiert und als Hydrochlorid isoliert.

- 162 -

Ausbeute: 414 mg (67% d. Th.)

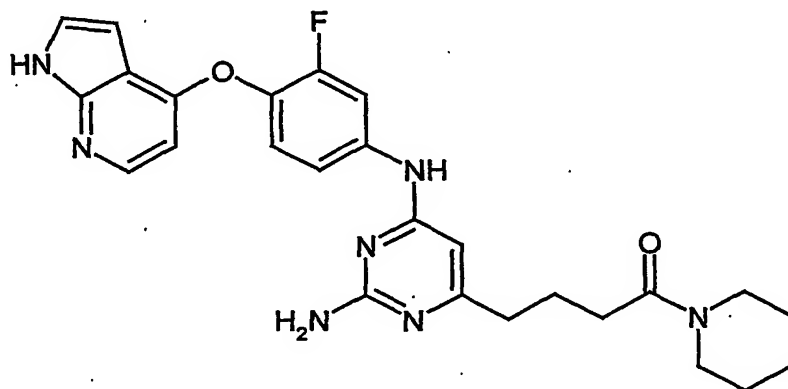
LC-MS (Methode 15): $R_t = 1.15$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 423$ (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 1.87$ (tt, 2H), 2.34 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 4.02 (3H), 6.30 (s, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.44 - 7.61 (m, 3H), 8.24 (d, 1H), 8.25 - 8.35 (m, 1H), 11.13 (s, 1H), 12.40 (s, 1H), 12.93 (s, 1H).

Beispiel 131

N⁴-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-6-(4-oxo-4-piperidin-1-ylbutyl)pyrimidin-2,4-diamin



70 mg (0.17 mmol) 4-(2-Amino-6-{[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-phenyl]amino}pyrimidin-4-yl)buttersäure (aus Beispiel 130) werden in 2.0 ml DMF gelöst und mit 60 mg (0.16 mmol) HATU, 23 mg (0.17 mmol) 1-Hydroxy-1H-azobenzotriazolhydrat, 43 mg (0.33 mmol) Diisopropylamin und 28 mg (0.33 mmol) Piperidin versetzt und 20 Stunden bei RT gerührt. Man entfernt flüchtige Bestandteile im Vakuum und reinigt durch präparative HPLC. Das erhaltene Produkt wird mittels Dickschichtchromatographie (1 mm Kieselgel-Beschichtung, Eluens: DCM : Methanol = 9 : 1) weiter aufgereinigt.

Ausbeute: 25 mg (31% d. Th.)

LC-MS (Methode 13): $R_t = 1.69$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 490$ (M+H)⁺

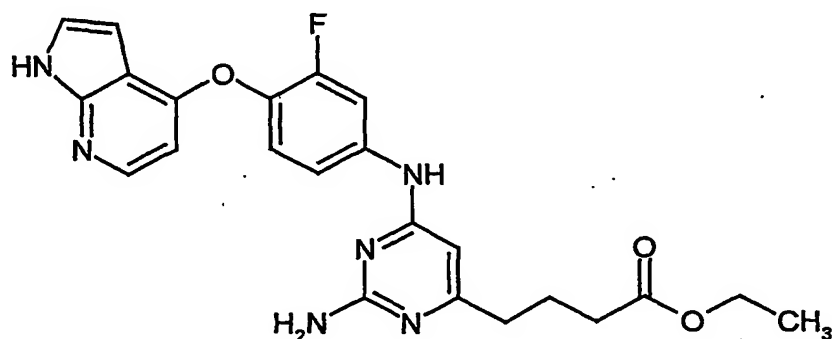
- 163 -

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.40 – 1.47 (mc, 4H), 1.56 (mc, 2H), 1.82 (tt, 2H), 2.32 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.42 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 6.25 – 6.29 (m, 3H), 6.35 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.35 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 9.33 (s, 1H), 11.74 (s, 1H).

5

Beispiel 132

Ethyl-4-(2-amino-6-{{[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino}-pyrimidin-4-yl})butanoat



10

396 mg (0.86 mmol) 4-(2-Amino-6-{{[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-phenyl]amino}pyrimidin-4-yl})buttersäure (aus Beispiel 130) werden in 20 ml Ethanol nach Zusatz von 0.10 ml Schwefelsäure 20 Stunden unter RF erhitzt. Man engt im Vakuum ein, versetzt mit Dichlormethan und etwas Methanol und extrahiert mit Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung.

15

Ausbeute: 379 mg (95% d. Th.)

20

LC-MS (Methode 13): R_t = 1.55 min.

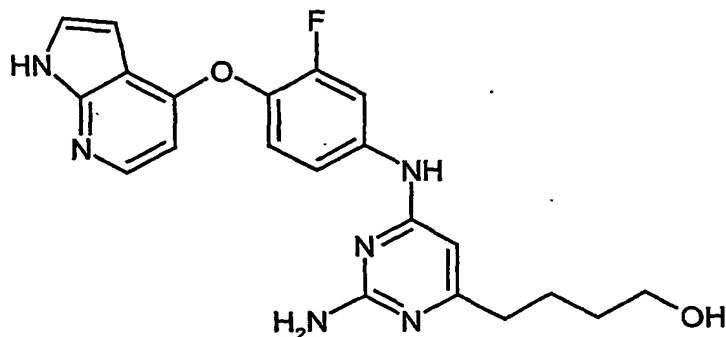
MS (ESI pos.): m/z = 451 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.19 (t, 3H), 1.87 (quint., 2H), 2.04 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 4.07 (q, 2H), 6.13 (br. s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 7.31 – 7.44 (m, 3H), 8.09 (d, 1H), 8.22 (br. s, 1H), 10.51 (br. s, 1H), 11.79 (s, 1H), 12.33 (br. s, 1H).

25

Beispiel 133

4-(2-Amino-6-{{[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino}-pyrimidin-4-yl})butan-1-ol



300 mg (0.67 mmol) 4-(2-Amino-6-{{[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-phenyl]amino}pyrimidin-4-yl})butan-1-ol (aus Beispiel 132) werden in 15 ml Ethanol suspendiert und bei RT portionsweise mit 253 mg (6.66 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Man lässt 24 Stunden bei RT rühren, engt ein und versetzt mit Essigsäureethylester und Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Man reinigt durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Gradientensäule, Eluens: DCM : Methanol = 9 : 1 bis 3 : 1). Man erhält 133 mg (27%) des Eduktes zurück. Die Produktfraktion wird durch präparative HPLC nachgereinigt. Man erhält die Titelverbindung.

Ausbeute: 43 mg (16% d. Th.)

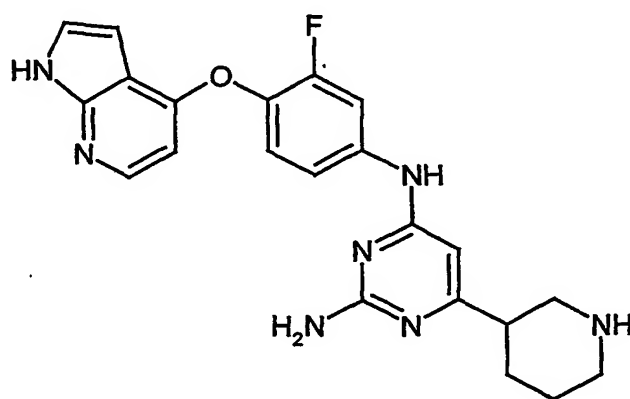
LC-MS (Methode 13): $R_t = 1.37$ min.

MS (ESI neg.): $m/z = 407$ (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 1.45$ (tt, 2H), 1.62 (tt, 2H), 2.39 (t, 2H), 3.41 (dt, 2H), 4.37 (t, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.24 – 6.26 (m, 1H), 6.27 (br. s, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.34 – 7.37 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 9.31 (s, 1H), 11.74 (s, 1H).

Beispiel 134

N⁴-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-6-piperidin-3-ylpyrimidin-2,4-diamin



5

1.36 g (2.46 mmol) Benzyl-3-(2-amino-6-{[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl)piperidin-1-carboxylat (aus Beispiel LXXIV) und 0.4 g 10%iges Palladium auf Kohle werden in Ethanol unter Wasserstoffatmosphäre 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird über Celite[®] abgesaugt, und das Filtrat wird eingeengt.

10

Ausbeute: 0.66 g (60% d. Th.)

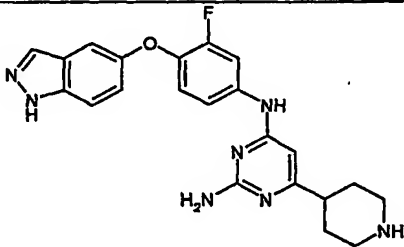
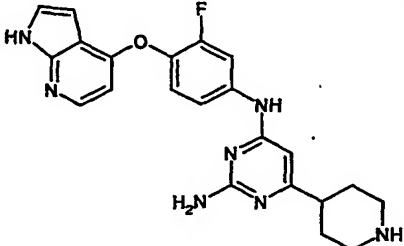
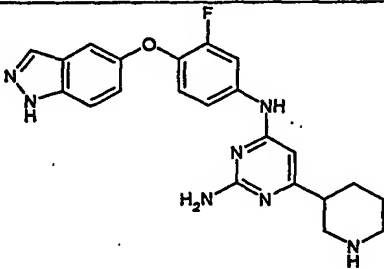
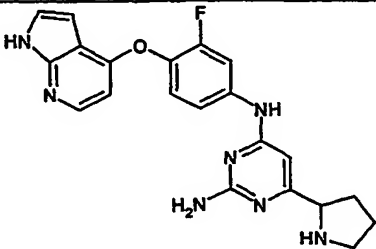
LC-MS (Methode 13): R_t = 1.37 min.

MS (ESI neg.): m/z = 407 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 1.46 - 1.70 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.67 (t, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 4.07 (br. s, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 6.35 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

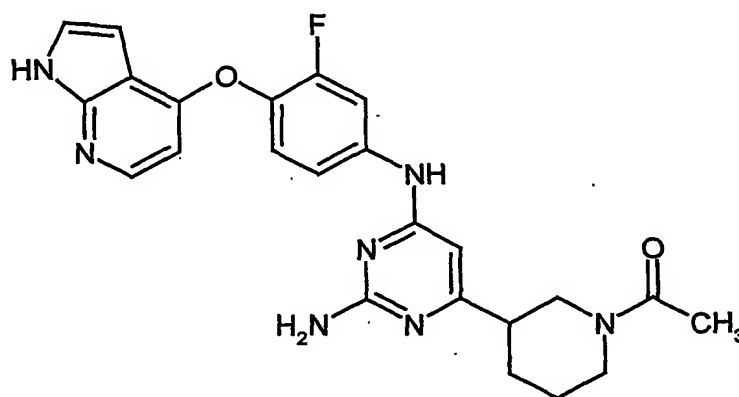
15

Analog zu Beispiel 134 werden hergestellt:

Bsp.-Nr.	Edukte (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, ¹ H-NMR
135	XCI		LC-MS (Methode 12): R _t = 2.30 min. MS (ESIpos): m/z = 420 (M+H) ⁺
136	LXXV		LC-MS (Methode 16): R _t = 1.19 min. MS (ESIpos): m/z = 420 (M+H) ⁺
137	LXXVI		HPLC (Methode 7): R _t = 3.66 min. MS (ESIpos): m/z = 420 (M+H) ⁺
138	LXXVII		HPLC (Methode 7): R _t = 3.35 min. MS (ESIpos): m/z = 406 (M+H) ⁺

Beispiel 139

6-(1-Acetylpiperidin-3-yl)-N⁴-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-pyrimidin-2,4-diamin



5

50 mg (0.119 mmol) N⁴-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-6-piperidin-3-ylpyrimidin-2,4-diamin (aus Beispiel 134) werden in Ethanol suspendiert. Dazu werden 0.013 ml (0.146 mmol) Essigsäureanhydrid gegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Dann wird es eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

10

Ausbeute: 24 mg (40% d. Th.)

HPLC (Methode 7): R_t = 3.58 min.

MS (ESI pos.): m/z = 462 (M+H)⁺

15

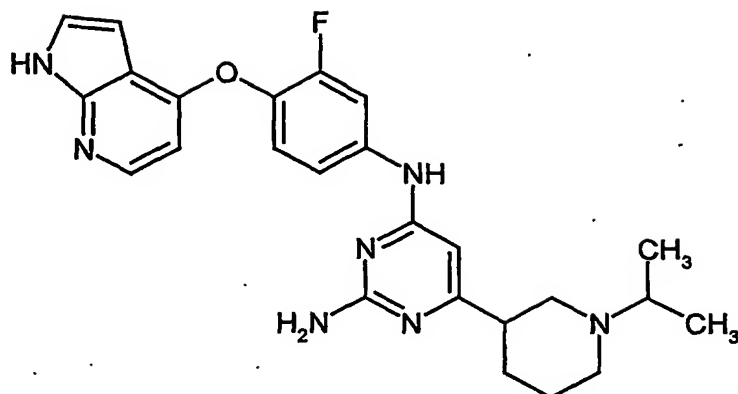
¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 1.23 - 1.78 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.99 (t, 1H), 3.84 (t, 1H), 4.31 (dd, 0.5H), 4.55 (dd, 0.5H), 5.92 (s, 0.5H), 5.95 (s, 0.5H), 6.25 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 6.35 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 9.36 (d, 1H), 11.71 (s, 1H).

20

Beispiel 140

N⁴-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-6-(1-isopropylpiperidin-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin

- 168 -



50 mg (0.119 mmol) N^4 -[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-6-piperidin-3-ylpyrimidin-2,4-diamin (aus Beispiel 134) werden in DMF gelöst. Dazu
 5 werden 0.013 ml (0.143 mmol) 2-Brompropan und 49 mg (0.358 mmol) Kaliumcarbonat gegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Die Suspension wird abgesaugt und das Filtrat wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 15 mg (27% d. Th.)

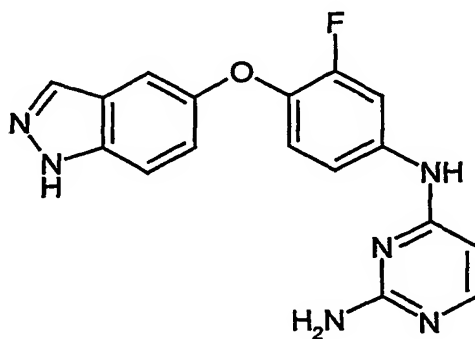
10 LC-MS (Methode 13): $R_t = 1.28$ min.

MS (ESI neg.): $m/z = 460.5$ (M-H)⁻

Beispiel 141

N^4 -[3-Fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin

15



- 169 -

50 mg (0.135 mmol) 6-Chlor-N⁴-[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin (aus Beispiel 8) werden in Ethanol gelöst. Es werden 50 mg 10%iges Palladium auf Kohle dazugegeben und die Suspension wird über Nacht unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Palladiumkatalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingeengt.

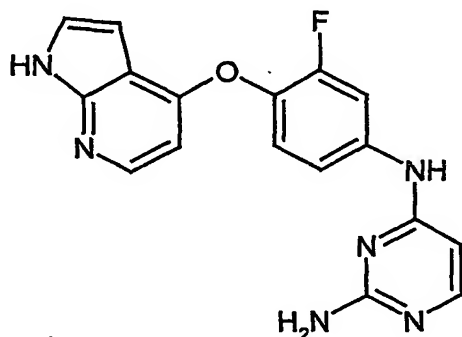
Ausbeute: 40 mg (70% d. Th.)

LC-MS (Methode 9): R_t = 1.81 min.

MS (ESI pos.): m/z = 337.2 (M+H)⁺

10 Beispiel 142

N⁴-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin



15 Analog zu Beispiel 141 wird die Titelverbindung durch Reduktion von 53 mg (0.14 mmol) 6-Chlor-N⁴-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-pyrimidin-2,4-diamin (aus Beispiel 60) gewonnen.

Ausbeute: 16 mg (32% d. Th.)

LC-MS (Methode 16): R_t = 1.30 min.

20 MS (ESI neg.): m/z = 335 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 6.02 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.32 (br. s, 2H), 6.35 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.34 – 7.40 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.72 (s, 1H).

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

In einem in vitro-Assay mit rekombinanter Rho-Kinase-II wird die Hemmung des Enzyms untersucht. Die gefäßrelaxierende Wirkung wird an Phenylephrin-induzierten Kontraktionen isolierter Ringe der Kaninchen-Arteria-Saphena bestimmt. Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen kann durch Untersuchung der blutdrucksenkenden Wirkung an narkotisierten Ratten gezeigt werden.

Hemmung der rekombinanten Rho-Kinase II (ROK α)

Die Aktivität der Rho-Kinase wird durch den Einbau von ^{33}P -Phosphat in ein Substratpeptid bestimmt. Dazu wird kommerziell erhältliche Rho-Kinase II (Upstate Biotechnology) in Gegenwart des S6 Phosphate-Acceptor-Peptides mit den Testsubstanzen oder einer Lösungsmittelkontrolle 10 min bei 37°C vorinkubiert. Anschließend wird die Kinase-Reaktion durch Zugabe von ^{33}P -markiertem ATP gestartet. Nach 20 min bei 37°C wird die Reaktion durch Zugabe von H_3PO_4 gestoppt. Aliquots werden auf Filter pipettiert, die Filter gewaschen und anschließend mit Scintillator beschichtet. Die Radioaktivität der am Filter gebundenen ^{33}P -markierten Peptide wird in einem Micro-Beta-Counter gemessen. Der IC_{50} -Wert entspricht der Konzentration einer Testsubstanz bei welcher der Rho-Kinase katalysierte Einbau von ^{33}P in das Peptid im Vergleich zu einer Lösungsmittelkontrolle um 50 % gehemmt ist. Die experimentellen Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Beispiel-Nr.	IC_{50} (nM)
1	680
5	20
6	30
7	100
11	6

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ (nM)
12	55
13	9
15	20
16	50
18	43
19	2
68	1
134	2

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

- 5 3 mm breite Ringe der isolierten Kaninchen-Arteria-Saphena werden einzeln in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung gebracht. Der Gefäßtonus wird isometrisch erfasst und registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von 3×10^{-8} g/ml Phenylephrin induziert und nach 4 min wieder ausgewaschen. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz mit jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung vorinkubiert und die darauf-
- 10 folgende Kontraktion mit der Höhe der letzten Kontrollkontraktion verglichen. Es wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren (IC₅₀). Die experimentellen Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ (nM)
1	6800
5	1020
6	4330
7	6700
11	350
12	2700
13	2000
16	6900
19	350
68	260
116	150
117	80

Blutdruckmessung an narkotisierten Ratten

- 5 Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 – 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach der Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden als Lösungen entweder oral mittels Schlundsonde oder über die Femoralvene intravenös verabreicht.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

Tablette:**Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

10

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

15

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

20

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

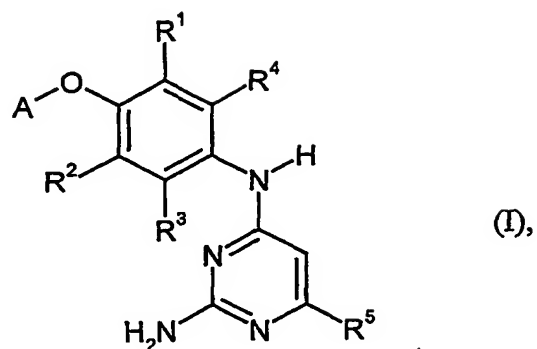
1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

25

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

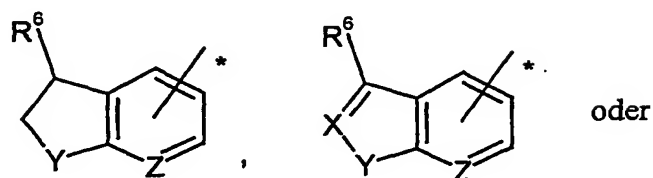
Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäßer Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h geführt.

Patentansprüche**1. Verbindungen der Formel**

5

worin

A einen Rest



10

bedeutet,

worin

15

X für N oder C-H steht,

Y für N-R⁷, O oder S steht,

20

worin

- 176 -

R⁷ für Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

5 wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Fluor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino oder Morpholinyl substituiert sein können,

Z für N oder C-H steht,

10 R⁶ für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylamino oder W-R⁷ steht,

worin

15 W für NH, O oder eine Bindung steht,

R⁷ die oben angegebene Bedeutung hat

und

20

* für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder Cyano bedeuten,

25

R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

R⁵ einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

30

Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,

(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy,

wobei Cycloalkyl, Alkyl und Alkoxy ihrerseits durch Hydroxy,
Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₀)-
Aryl, NR⁸R⁹ oder C(=O)NR⁸R⁹ substituiert sein können,

worin

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff,
(C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-
Alkyl substituiertes (C₃-C₆)-Cycloalkyl, gegebe-
nenfalls durch Halogen substituiertes (C₆-C₁₀)-
Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl stehen

oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das
sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen
Heterocyclus bilden, der ein weiteres Hetero-
atom O oder N im Ring enthalten kann und der
durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl oder
(C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 5-
bis 10-gliedriges Heteroaryloxy, über ein Kohlenstoffatom gebundenes
5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl,

wobei Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Heteroaryloxy und
Heterocyclyl ihrerseits durch Halogen, Cyano, Nitro, Carboxyl,
Amino, Trifluormethyl, gegebenenfalls durch Hydroxy sub-
stituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino,

(C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl-amino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,

5

 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

worin

10

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl stehen,

15

wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ substituiert sein können,

worin

20

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen

oder

25

R^{15} und R^{16} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

30

- 179 -

und

Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino oder (C₁-C₆)-Alkanoylamino substituiert sein können,

oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch Fluor, Hydroxy, Carboxyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, das ein oder zwei weitere Heteroatome N und/oder O im Ring enthalten kann und das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder NR¹⁷R¹⁸ substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder NR¹²R¹³ substituiert sein kann,

wobei

R¹² und R¹³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkanoyl stehen

oder

R^{12} und R^{13} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und

R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen

oder

R^{17} und R^{18} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 7- bis 12-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Heterocyclus bilden, der anneliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann und der durch Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-

- 181 -

Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,

und C(=O)R¹⁴,

5

worin

10

R¹⁴ für (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino oder einen über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Heterocyclus, der annerliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann, steht,

15

wobei Alkylamino seinerseits durch einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclyl substituiert sein kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

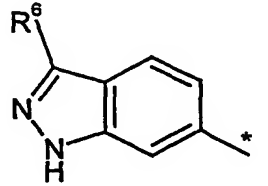
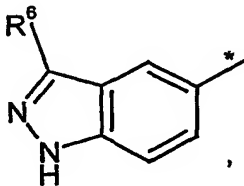
20

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

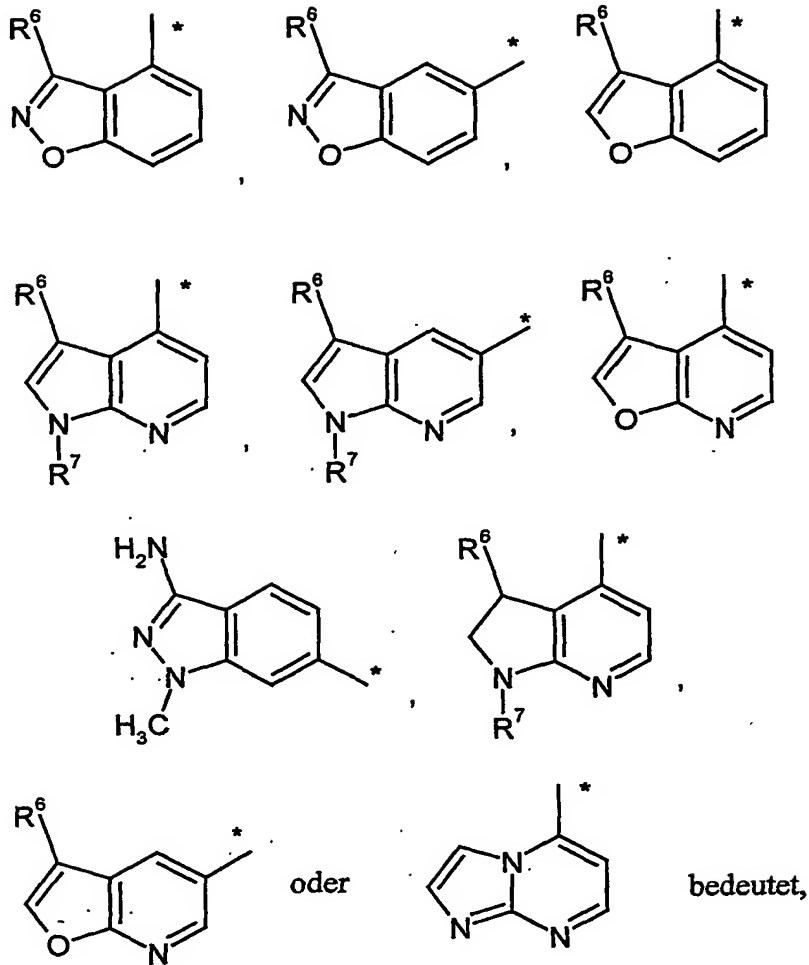
worin

A einen Rest

25



- 182 -



5

worin

R⁶ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder NH-R⁷ steht,

10

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht

und

15

* für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

R^5 einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

Wasserstoff, Chlor, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy,

wobei Alkyl und Alkoxy ihrerseits durch Hydroxy, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, NR^8R^9 oder $C(=O)NR^8R^9$ substituiert sein können,

worin

R^8 und R^9 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiertes (C_3-C_6) -Cycloalkyl, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen

oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperazin-, Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden, wobei die Ringe ihrerseits durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein können,

(C_6-C_{10}) -Aryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, über ein Kohlenstoffatom gebundenes 5- oder 6-gliedriges Heterocycl,yl,

wobei Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl ihrerseits durch Halogen, Cyano, Nitro, Carboxyl, Amino, Trifluormethyl, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino oder 6-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,

NR¹⁰R¹¹,

worin

R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen,

wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder NR¹⁵R¹⁶ substituiert sein können,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen

oder

R¹⁵ und R¹⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Mor-

- 185 -

pholin-, Piperazin-, Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden, wobei die Ringe ihrerseits durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

5

und

10

Phenyl und Heteroaryl ihrerseits durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino oder (C₁-C₄)-Alkanoylamino substituiert sein können,

oder

15

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch Fluor, Hydroxy, Carboxyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, das ein oder zwei weitere Heteroatome N und/oder O im Ring enthalten kann, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder NR¹⁷R¹⁸ substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder NR¹²R¹³ substituiert sein kann,

20

25

wobei

30

R¹² und R¹³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen

oder

5 R^{12} und R^{13} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

10 und

15 R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl stehen

oder

20 R^{17} und R^{18} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring bilden,

oder

25 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 7- bis 12-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Heterocyclus bilden, der anneliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann und der durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,

30

- 187 -

und $C(=O)R^{14}$,

worin

R^{14} für (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylamino oder einen über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Heterocyclus, der aneliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann, steht,

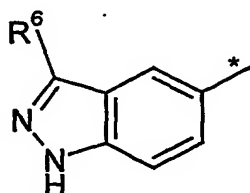
wobei Alkylamino seinerseits durch einem 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclyl substituiert sein kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

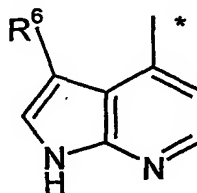
3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2,

worin

A einen Rest



oder



bedeutet,

worin

R^6 für Wasserstoff oder Methyl steht

und

* für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

R^3 und R^4 Wasserstoff bedeuten,

R^5 einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

Wasserstoff, Chlor, Cyclohexyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy,

wobei Alkyl und Alkoxy ihrerseits durch Hydroxy, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Methyloxycarbonyl, Ethyloxycarbonyl, NR^8R^9 , oder $C(=O)NR^8R^9$ substituiert sein können,

worin

R^8 und R^9 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, Cyclopropyl, gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Cyclopentyl oder gegebenenfalls durch Fluor substituiertes Phenyl stehen

oder

- 189 -

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidin-, 2-Methylpiperidin- oder 2,6-Dimethylpiperidinring bilden,

5 Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Pyrrolidin-2-yl,

wobei Phenyl, Pyridyl und Pyrrolyl ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, 10 Hydroxymethyl, Methoxy, Dimethylamino oder Morpholinyl substituiert sein können,

und

15 Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl und Pyrrolidin-2-yl ihrerseits durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methylcarbonyl oder Ethylcarbonyl substituiert sein können,

$NR^{10}R^{11}$,

20 worin

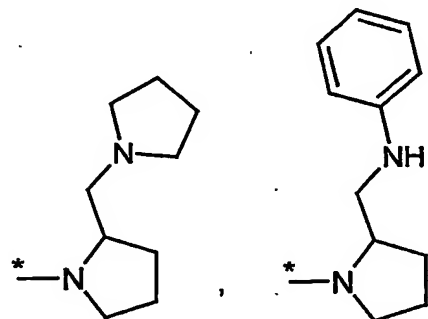
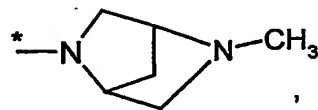
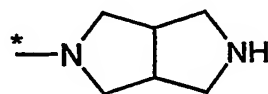
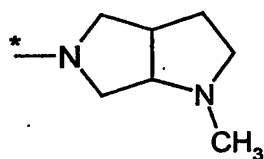
R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Hydroxycyclohexyl, 2-Aminocyclohexyl, Phenyl, Pyridyl oder Pyrazolyl 25 stehen,

wobei Phenyl und Pyridyl ihrerseits durch Chlor, Hydroxy, Amino, Cyano, Methyl oder Methoxy substituiert sein können, 30

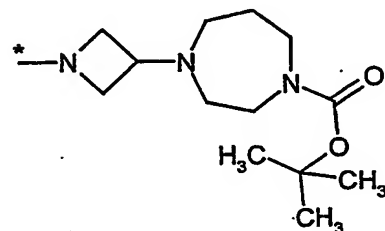
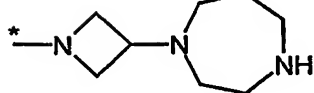
- 190 -

oder

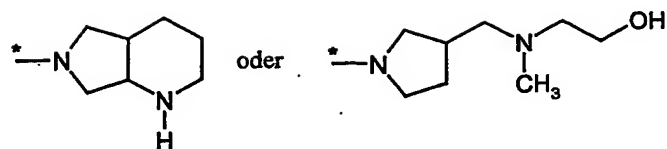
R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperazin-, 3-Methylpiperazin-, 3,5-Dimethylpiperazin-, 4-Isobutylpiperazin-, Morpholin-, Pyrrolidin-, 3-Aminopyrrolidin-, 3-Methylaminopyrrolidin-, 3-(*N,N*-Dimethylamino)-pyrrolidin-, 2-Aminomethylpyrrolidin-, 3-Hydroxypyrrolidin-, 2-Hydroxymethylpyrrolidin- oder 2-Methoxymethylpyrrolidinring oder einen Rest



15



- 191 -



bilden,

worin

5

* für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

und $C(=O)R^{14}$,

10

worin

R^{14} für Methoxy, Piperidinyl-N-ethylamino, Piperidinyl oder Piperazinyl steht,

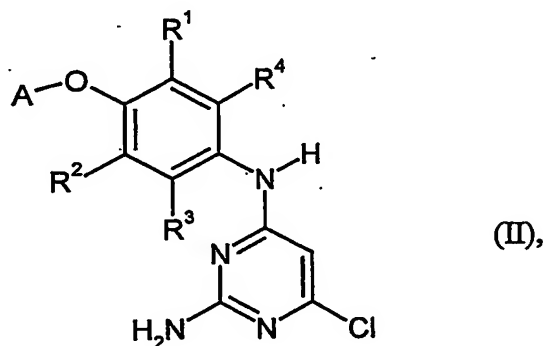
15

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen, wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

20

[A] Verbindungen der Formel (II)



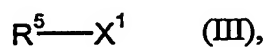
- 192 -

worin

A, R¹, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

5

mit Verbindungen der Formel (III)

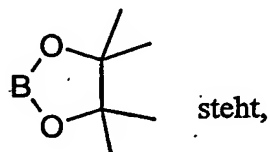


10

worin

R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist und

X¹ für Wasserstoff, B(OH)₂ oder einen Boronsäureester wie

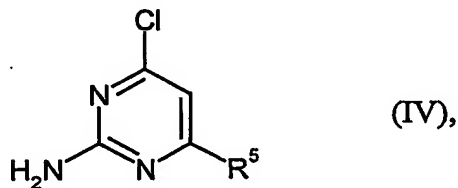


15

oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)

20

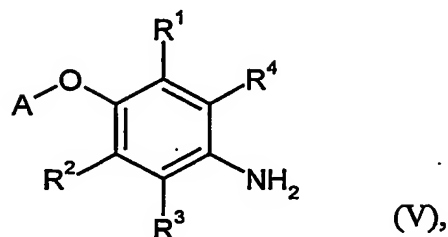


worin

R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

25

mit Verbindungen der Formel (V)



(V),

5 worin

A, R¹, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

10 umsetzt.

5. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen.
- 15 6. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen.
7. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert,
20 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von erektiler Dysfunktion.
8. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, unter Verwendung einer kardiovaskulär wirksamen Menge
25 einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert.

- 194 -

9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, und einen weiteren Wirkstoff.
- 5 10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem inerten nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11452

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D431/14 C07D413/12 C07D471/04 C07D405/14
C07D403/14 C07D519/00 A61K31/506 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/060816 A (AMGEN INC) 23 August 2001 (2001-08-23) claims	1-10
A	WO 01/064654 A (BREAULT GLORIA ANNE ; PEASE ELIZABETH JANET (GB); ASTRAZENECA UK LTD () 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application claims	1-10
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 January 2004

Date of mailing of the international search report

04/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11452

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>FUKATA YUKO ET AL: "Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells."</p> <p>TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, vol. 22, no. 1, January 2001 (2001-01), pages 32-39, XP002267445 & ISSN: 0165-6147</p> <p>cited in the application</p> <p>the whole document</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/11452

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 8 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11452

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0160816	A	23-08-2001	AU 3704101 A	27-08-2001
			CA 2400447 A1	23-08-2001
			CN 1429222 T	09-07-2003
			EP 1257546 A1	20-11-2002
			HU 0301117 A2	29-12-2003
			JP 2003532635 T	05-11-2003
			WO 0160816 A1	23-08-2001
			US 2003199534 A1	23-10-2003
			US 2002052386 A1	02-05-2002
WO 0164654	A	07-09-2001	AU 765151 B2	11-09-2003
			AU 3395301 A	12-09-2001
			BR 0108841 A	06-05-2003
			CA 2399196 A1	07-09-2001
			CN 1406231 T	26-03-2003
			EP 1272477 A1	08-01-2003
			WO 0164654 A1	07-09-2001
			JP 2003525277 T	26-08-2003
			NO 20024154 A	28-10-2002
			US 2003149064 A1	07-08-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11452

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/14 C07D413/14 C07D413/12 C07D471/04 C07D405/14
C07D403/14 C07D519/00 A61K31/506 A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/060816 A (AMGEN INC) 23. August 2001 (2001-08-23) Ansprüche	1-10
A	WO 01/064654 A (BREAULT GLORIA ANNE ; PEASE ELIZABETH JANET (GB); ASTRAZENECA UK LTD () 7. September 2001 (2001-09-07) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-10
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

20. Januar 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/02/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>FUKATA YUKO ET AL: "Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells."</p> <p>TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, Bd. 22, Nr. 1, Januar 2001 (2001-01), Seiten 32-39, XP002267445 & ISSN: 0165-6147</p> <p>in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11452

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 8 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11452

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0160816 A	23-08-2001	AU 3704101 A	27-08-2001
		CA 2400447 A1	23-08-2001
		CN 1429222 T	09-07-2003
		EP 1257546 A1	20-11-2002
		HU 0301117 A2	29-12-2003
		JP 2003532635 T	05-11-2003
		WO 0160816 A1	23-08-2001
		US 2003199534 A1	23-10-2003
		US 2002052386 A1	02-05-2002
WO 0164654 A	07-09-2001	AU 765151 B2	11-09-2003
		AU 3395301 A	12-09-2001
		BR 0108841 A	06-05-2003
		CA 2399196 A1	07-09-2001
		CN 1406231 T	26-03-2003
		EP 1272477 A1	08-01-2003
		WO 0164654 A1	07-09-2001
		JP 2003525277 T	26-08-2003
		NO 20024154 A	28-10-2002
		US 2003149064 A1	07-08-2003